Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Isatuximab (SARCLISA®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 4 B

Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 07.05.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis 4
Abbildungsverzeichnis 14
Abkürzungsverzeichnis 19
4 Modul 4 – allgemeine Informationen 24
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 25
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 47
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 48
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 48
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 49
4.2.5.3 Meta-Analysen 63
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 65
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 67
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 71
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 73
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 73
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 74
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 77
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 78
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 80
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 92
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 93
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT 94
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT 97
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT 100

4.3.1.3.1.3 Progressionsfreie Zeit (TTP) – RCT 105
4.3.1.3.1.4 Therapieansprechen 109
4.3.1.3.1.5 EORTC-QLC-C30 (Symptomskalen) - RCT 122
4.3.1.3.1.6 EORTC-QLC-MY20 (Krankheitssymptome, behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse) - RCT 185
4.3.1.3.1.7 EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen / globale Skala für Gesundheit und Lebensqualität) – RCT 206
4.3.1.3.1.8 EORTC QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild) – RCT . 250
4.3.1.3.1.9 EQ-5D-VAS – RCT 268
4.3.1.3.1.10 Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – RCT 287
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 305
4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalyse für die Wirksamkeitsendpunkte 309
4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalyse für die Endpunkte für Sicherheit und Verträglichkeit 385
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT 394
4.3.2 Weitere Unterlagen 395
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 395
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 395
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 395
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 396
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 396
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 399
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 399
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 399
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 399
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 399
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 400
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 401
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 402
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien 402
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 402
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 402
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 403
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 403
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 403
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 404
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 404
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 405
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 405
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 408
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 416
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 416

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 416
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 417
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 417
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 417
4.6 Referenzliste ... 418
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 426
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 430
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 433
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 434
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 452
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 477

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 74
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - IKEMA 84
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94
Tabelle 4-13: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS) 97
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97
Tabelle 4-15: Ergebnisse für OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98
Tabelle 4-16: Operationalisierung von Progressionsfreiem Überleben (PFS) 100
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101
Tabelle 4-18: Ergebnisse für PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102
Tabelle 4-19: Operationalisierung von Progressionsfreier Zeit (TTP) 105
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreie Zeit (TTP) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106
Tabelle 4-21: Ergebnisse für TTP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 107
Tabelle 4-22: Operationalisierung von Gesamtansprechrate (ORR) 109
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt ORR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110

Tabelle 4-24: Ergebnisse für ORR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112
Tabelle 4-25: Operationalisierung von Zeit bis zum ersten Ansprechen (TT1R) 114
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt TT1R in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 115
Tabelle 4-27: Ergebnisse für TT1R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116
Tabelle 4-28: Operationalisierung von MRD-Negativitätsrate (Anteil der Patienten mit negativem MRD-Status) 118
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt MRD-Negativitätsrate (Anteil der Patienten mit negativem MRD-Status) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119
Tabelle 4-30: Ergebnisse für MRD-Negativitätsrate (Anteil Patienten mit negativem MRD-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 120
Tabelle 4-31: Operationalisierung von EORTC-QLC-C30 (Symptomskalen) 122
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123
Tabelle 4-33: Rücklaufquote des Fragebogens EORTC QLQ-C30 für die Population unter Behandlung und die ITT-Population 124
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte) 126
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte) 135
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte) 145
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte) 155
Tabelle 4-38: MMRM-Analyse des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen 165
Tabelle 4-39: Operationalisierung von EORTC-QLC-MY20 (Krankheitssymptome, behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse) 186
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 (Krankheitssymptome und behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 187
Tabelle 4-41: Rücklaufquote des Fragebogens EORTC QLQ-MY20 für die Population unter Behandlung und die ITT-Population 188
Tabelle 4-42: 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) 190

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 (Krankheitssymptome und behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte) ... 193

Tabelle 4-44: 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) ... 196

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-MY20 (Krankheitssymptome und behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte) ... 199

Tabelle 4-46: MMRM-Analyse des EORTC QLQ-MY20 Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Behandlung ... 201

Tabelle 4-47: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen / globale Skala für Gesundheit und Lebensqualität) ... 206

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen / globale Skala für Gesundheit und Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 207

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen / globale Skala für Gesundheit und Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte) ... 209

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen / globale Skala für Gesundheit und Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel dauerhaften (MCID ≥ 10 Punkte) ... 216

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen / globale Skala für Gesundheit und Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte) ... 223

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen / globale Skala für Gesundheit und Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel dauerhaften (MCID ≥ 10 Punkte) ... 230

Tabelle 4-53: MMRM-Analyse des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen ... 236

Tabelle 4-54: Operationalisierung von EORTC QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild) ... 250

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 251

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte) ... 252

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte) ... 255

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte) ... 258

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte) 260
Tabelle 4-60: MMRM-Analyse des EORTC QLQ-MY20 Zukunftsperspektive und Körperbild 262
Tabelle 4-61: Operationalisierung von EQ-5D-VAS 268
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D-5L in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 269
Tabelle 4-63: Rücklaufquote EQ-5D-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel . 270
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 271
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 275
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung für EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 277
Tabelle 4-67 : Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 281
Tabelle 4-68: MMRM-Analyse des EQ-5D-VAS 283
Tabelle 4-69: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen 287
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte der Kategorie Sicherheit und Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 288
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 289
Tabelle 4-72: Jegliche UE, die bei mindestens 10 % Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 294
Tabelle 4-73: 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 299
Tabelle 4-74: SUE, die bei ≥ 5 % Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 301
Tabelle 4-75: UE von besonderem Interesse differenziert nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 302
Tabelle 4-76: Jegliche UE, die zum Therapieabbruch führten nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 303
Tabelle 4-77: Matrix der a priori geplanten Subgruppenanalysen 307
Tabelle 4-78: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen der Endpunkte OS, PFS, TTP, ORR, TT1R und MRD-Negativitätsrate 309
Tabelle 4-79: Ergebnis der Interaktionstests für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und EORTC QLQ-MY20 Skalen 311

Tabelle 4-80: Ergebnis der Interaktionstests für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und EORTC QLQ-MY20 Skalen 313
Tabelle 4-81: Ergebnis der Interaktionstests für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und EORTC QLQ-MY20 Skalen 315
Tabelle 4-82: Ergebnis der Interaktionstests für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und EORTC QLQ-MY20 Skalen 317
Tabelle 4-83: Ergebnis der Interaktionstests für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und EQ-5D-VAS 319
Tabelle 4-84: Ergebnis der Interaktionstests für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und EQ-5D-VAS 321
Tabelle 4-85: Ergebnis der Interaktionstests für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und EQ-5D-VAS 323
Tabelle 4-86: Ergebnis der Interaktionstests für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und EQ-5D-VAS 325
Tabelle 4-87: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: OS 328
Tabelle 4-88: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: ORR 329
Tabelle 4-89: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: MRD-Negativitätsrate 330
Tabelle 4-90: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: TT1R 331
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 332
Tabelle 4-92: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Finanzielle Schwierigkeiten nach EORTC QLQ-C30 333
Tabelle 4-93: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Schlafstörungen nach EORTC QLQ-C30 334
Tabelle 4-94: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Übelkeit und Erbrechen nach EORTC QLQ-C30 335
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 336
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 337

Tabelle 4-97: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Physisches Empfinden nach EORTC QLQ-C30 338

Tabelle 4-98: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Rollenfunktion nach EORTC QLQ-C30 339

Tabelle 4-99: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Soziale Funktion nach EORTC QLQ-C30 340

Tabelle 4-100: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand nach EORTC QLQ-C30 342

Tabelle 4-101: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Körperbild nach EORTC QLQ-MY20 343

Tabelle 4-102: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: EQ-5D-VAS 344

Tabelle 4-103: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Appetitverlust nach EORTC QLQ-C30 345

Tabelle 4-104: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Fatigue nach EORTC QLQ-C30 346

Tabelle 4-105: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Schlafstörungen nach EORTC QLQ-C30 347

Tabelle 4-106: 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 348

Tabelle 4-107: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Schmerzen nach EORTC QLQ-C30 349

Tabelle 4-108: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Krankheitssymptome nach EORTC QLQ-MY20 350

Tabelle 4-109: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Kognitives Empfinden nach EORTC QLQ-C30 351

Tabelle 4-110: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Physisches Empfinden nach EORTC QLQ-C30 353

Tabelle 4-111: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Soziale Funktion nach EORTC QLQ-C30 354

Tabelle 4-112: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand nach EORTC QLQ-C30 355

Tabelle 4-113: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: EQ-5D-VAS 356

Tabelle 4-114: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Appetitverlust nach EORTC QLQ-C30 357

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 358

Tabelle 4-116: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Dyspnoe nach EORTC QLQ-C30 359

Tabelle 4-117: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Finanzielle Schwierigkeiten nach EORTC QLQ-C30 360

Tabelle 4-118: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse nach EORTC QLQ-MY20 361

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 363

Tabelle 4-120: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Physisches Empfinden nach EORTC QLQ-C30 364

Tabelle 4-121: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Rollenfunktion nach EORTC QLQ-C30 366

Tabelle 4-122: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Soziale Funktion nach EORTC QLQ-C30 367

Tabelle 4-123: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand nach EORTC QLQ-C30 369

Tabelle 4-124: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Appetitverlust nach EORTC QLQ-C30 370

Tabelle 4-125: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Obstipation nach EORTC QLQ-C30 371

Tabelle 4-126: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Dyspnoe nach EORTC QLQ-C30 372

Tabelle 4-127: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Schmerzen nach EORTC QLQ-C30 374

Tabelle 4-128: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Krankheitssymptome nach EORTC QLQ-MY20 375

Tabelle 4-129: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Physisches Empfinden nach EORTC QLQ-C30 376

Tabelle 4-130: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Rollenfunktion nach EORTC QLQ-C30 378

Tabelle 4-131: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Soziale Funktion nach EORTC QLQ-C30 380

Tabelle 4-132: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Zukunftsperspektive nach EORTC QLQ-MY20 382

Tabelle 4-133: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Körperbild nach EORTC QLQ-MY20 383

Tabelle 4-134: Ergebnis der Interaktionstests für Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit 385

Tabelle 4-135: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit 386

Tabelle 4-136: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC und PT (Subgruppen: Alter bis Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (ISS)) 389

Tabelle 4-137: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC und PT (Subgruppen: Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (R-ISS) bis vorherige Behandlung mit Proteasom-Inhibitor und IMiD) 390

Tabelle 4-138: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC und PT 392

Tabelle 4-139: Liste der eingeschlossenen Studien 394

Tabelle 4-140: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 396
Tabelle 4-141: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 396
Tabelle 4-142: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 397
Tabelle 4-143: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 397
Tabelle 4-144: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 398
Tabelle 4-145: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 400
Tabelle 4-146: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 400
Tabelle 4-147: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 401
Tabelle 4-148: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 401
Tabelle 4-149: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 403
Tabelle 4-150: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 404
Tabelle 4-151: Ausmaß des Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason vs. Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason auf Endpunktebene 410
Tabelle 4-152: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 416
Tabelle 4-153 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IKEMA (Studiennummer: EFC15246) 453
Tabelle 4-154 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IKEMA 478

Eigene Tabellen

Tabelle 4-A: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien 26

Tabelle 4-B: Ausmaß des Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason vs. Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason auf Endpunktebene 31

Tabelle 4-C: Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben (PFS), MRD-Negativitätsrate und EQ-5D-VAS der Studie IKEMA 65

Tabelle 4-D: A priori definierte Subgruppenanalysen der IKEMA-Studie 68

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Kaplan-Meier-Kurven für OS 99
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben (nach IRC) 103
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben 2 (PFS 2) (Beurteilung durch Prüfarzt) 104
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für TTP 108
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für TT1R 117
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Fatigue 127
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen 128
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Schmerzen 129
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe 130
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Schlafstörungen 131
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust 132
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Obstipation 133
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö 134
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten 135
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Fatigue 137
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen 138
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Schmerzen 139
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe 140
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Schlafstörungen 141
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust 142

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Obstipation 143
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö 144
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten 145
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Fatigue 147
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen 148
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Schmerzen 149
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe 150
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Schlafstörungen 151
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust 152
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Obstipation 153
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö 154
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten 155
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Fatigue 157
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen 158
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Schmerzen 159
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe 160
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Schlafstörungen 161
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust 162
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Obstipation 163
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö 164

Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten 165
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung für EORTC QLQ-MY20 – Krankheitssymptome 191
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung für EORTC QLQ-MY20 – Nebenwirkungen der Behandlung 192
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Krankheitssymptome 194
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Nebenwirkungen der Behandlung 195
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-MY20 – Krankheitssymptome 197
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-MY20 – Nebenwirkungen der Behandlung 198
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-MY20 – Krankheitssymptome 200
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-MY20 – Nebenwirkungen der Behandlung 201
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Kognitives Empfinden 210
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Emotionales Empfinden 211
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Physisches Empfinden 212
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion 213
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion 214
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand 215
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Kognitives Empfinden 217
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Emotionales Empfinden 218
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Physisches Empfinden 219
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion 220
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion 221

Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand 222
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Kognitives Empfinden 224
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Emotionales Empfinden 225
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Physisches Empfinden 226
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion 227
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion 228
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitsstatus 229
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Kognitives Empfinden 231
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Emotionales Empfinden 232
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Physisches Empfinden 233
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion 234
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion 235
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand 236
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Zukunftsperspektive 253
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Körperbild 254
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Zukunftsperspektive 256
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Körperbild 257
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-MY20 – Zukunftsperspektive 259
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-MY20 – Körperbild 260
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-MY20 – Zukunftsperspektive 261

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-MY20 – Körperbild 262
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung – EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 7 Punkte) 273
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung – EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 10 Punkte) 274
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung – EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 7 Punkte) 276
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung – EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 10 Punkte) 277
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung – EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 7 Punkte) 279
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung – EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 10 Punkte) 280
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung – EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 7 Punkte) 282
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung – EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 10 Punkte) 283
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche UE 290
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) 291
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende UE 292
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen 293

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs	Absatz
ADA	Anti-Drug Antibody
AESI	Adverse Event of Special Interest
AMICE	Arzneimittel-Informationssystem
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)
CfB	Change from Baseline
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
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-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
eCRF	Elektronische Patientenakte (Electronic Case Report Form)
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)
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	EuroQol 5 Dimensions
EQ-5D-5L	EuroQol 5 Dimensions 5 Level

Abkürzung	Bedeutung
EQ-5D-VAS	EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FLC	Freie Leichtketten (free light chain)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute Klinische Praxis (good clinical practice)
h	Stunde
HDAC	Histone deacetylase inhibitor
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (health related quality of life)
i.v.	intravenös
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IgA	Immunglobulin A
IgD	Immunglobulin D
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IKd	Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason
IMiD	Immunmodulatorischer Wirkstoff
IMWG	International Myeloma Working Group
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
irAE	immune-related Adverse Events
IRC	Independent Review Commitee
IRT	Interactive Response Technology
ISS	Internationales Staging System (International Staging System)
ITT	Intention-to-treat
IU	Internationale Einheit (international units)
Kd	Carfilzomib + Dexamethason
kg	Kilogramm

Abkürzung	**Bedeutung**
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
LOCF	Last observation carried forward
m^2	Quadratmeter
Max	Maximum
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
Min	Minute
min	Minimum
ml	Milliliter
MM	Multiples Myelom
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
M-Protein	Monoklonales Protein
MR	Minimal response
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n	Anzahl Patienten mit Ereignis
N	Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analysepopulation
NC	Stabile Erkrankung (no change)
NCI	National Cancer Institute
NCT	National Clinical Trial
NE	Nicht berechenbar (not estimable)
OR	Odds Ratio
ORR	Gesamtansprechrate (Overall response rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PFS 2	Progressionsfreies Überleben 2 (Beurteilung durch Prüfarzt)
PI	Proteasom-Inhibitor

Abkürzung	Bedeutung
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patient Reported Outcome
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risk Difference
R-ISS	Revised ISS
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Risk Ratio
SAG	Scientific Advisory Group
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Sicherheitsanalyseset (safety analysis set)
sCR	Stringentes Komplettes Ansprechen (Stringent Complete Response)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SE	Standardfehler (standard error)
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
TEAE	Treatment-emergent adverse events
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TT1R	Zeit bis zum ersten Ansprechen (Time to First Response)
TTP	Progressionsfreie Zeit (Time to Progression)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Oberer Referenzwert (upper limit of normal)
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
VerfO	Verfahrensordnung
VGPR	Sehr Gutes Partielles Ansprechen (Very Good Partial Response)
WHO	World Health Organization

Abkürzung	**Bedeutung**
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 Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben (Sanofi 2021b). Im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 13. Juli 2020 legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV die Zielpopulation einschließlich zVT für das Anwendungsgebiet fest (G-BA 2020). Hieraus ergibt sich folgende Fragestellung:

Wie sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason, indiziert zur Behandlung des MM bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapien erhalten haben, 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 eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.

Zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens von Isatuximab im Anwendungsgebiet liegt mit der Studie IKEMA eine randomisierte, offene, multizentrische, parallele, 2-armige Phase-III-Studie vor. In dieser Zulassungsstudie werden Wirksamkeit und Verträglichkeit der Dreifachkombination Isatuximab mit Carfilzomib und Dexamethason gegenüber der Zweifachkombination Carfilzomib 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, Carfilzomib 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 oben aufgeführten 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 Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.	A1	Andere Patientenpopulationen
Intervention	E2	Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib 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. Carfilzomib: als 30-minütige Infusion an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, und 16 mit einer Dosis von 20 mg/m² an Tag 1 und 2 in Zyklus 1, danach an den Tagen 8, 9, 15 und 16 von Zyklus 1 und an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 an den darauf folgenden Zyklen Erhöhung auf eine Dosis von 56 mg/m². Dexamethason: intravenös oder oral. Die Dosis beträgt 20 mg an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23.	A2	Andere Dosierung oder Formulierung von Isatuximab, Carfilzomib oder Dexamethason oder andere Medikation
Vergleichstherapie	E3	In jeweils zugelassener Dosierung: Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid 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 patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebens-qualität, 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 niedrigerer 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 IKEMA eine offene, multizentrische, multinationale, randomisierte, parallele, aktiv-kontrollierte, 2-armige Phase-III-Studie vor. In dieser Zulassungsstudie werden Wirksamkeit und Verträglichkeit der Dreifachkombination Isatuximab mit Carfilzomib und Dexamethason gegenüber der Zweifachkombination Carfilzomib 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, Carfilzomib 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 IKEMA. Die Extraktion und

Dokumentation wurden 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
    - Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
    - Sonstige Verzerrungsaspekte
- Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene (B)
    - Verblindung der Endpunkterheber
    - Umsetzung des Intention to Treat (ITT)-Prinzips
    - Ergebnisgesteuerte 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 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 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 Anhang 4-F zu entnehmen.

Die Studie IKEMA entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist insgesamt als niedrig einzustufen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des MM bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, erfolgt auf Basis der randomisierten, offenen,

multizentrischen, multinationalen, parallelen, 2-armigen Phase-III-Studie IKEMA. Da die Studie IKEMA Isatuximab in der Dreifachkombination mit Carfilzomib und Dexamethason gegenüber der Zweifachkombination Carfilzomib 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 Carfilzomib und Dexamethason in allen patientenrelevanten Zusatznutzenkategorien - Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit - betrachtet. Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung von Isatuximab werden folgende patientenrelevante Endpunkte ausgewertet:

Mortalität

- Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS) nach IRC und Beurteilung durch den Prüfarzt (PFS 2) sowie progressionsfreie Zeit (TTP)
- Ansprechen (Gesamtansprechrate ORR, Zeit bis zum ersten Ansprechen TT1R, Minimal Residual Disease (MRD)-Negativitätsrate

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-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
  - Infusionsreaktionen mit CTCAE-Grad 3-4
  - Schwangerschaft
  - Symptomatische Überdosierung mit Studienmedikation (Isatuximab, Carfilzomib oder Dexamethason)
  - Zusätzliche primäre Malignome

Die Hälfte der Patienten der IKEMA-Studienpopulation stammen aus westlichen Ländern und zwei Drittel der randomisierten Patienten waren kaukasischer Abstammung. 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, Carfilzomib und Dexamethason gegenüber der Zweifachkombination Carfilzomib und Dexamethason wurden die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie IKEMA (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-B: Ausmaß des Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason vs. Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason auf Endpunktebene

	Effektschätzer [95 %-KI] / mediane Zeit bis zum Ereignis Isatuximab + Carfilzomib und Dexamethason vs. zVT / Ergebnissicherheit	**Ableitung des Ausmaßes**
Mortalität		
OS	HR=0,88 [0,52; 1,50] Median nicht erreicht Ergebnissicherheit: Hinweis	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Morbidität		
PFS (IRC)	HR=0,53 [0,36; 0,79] Median nicht erreicht vs.19,15 Monate Ergebnissicherheit: Hinweis	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
TTP	HR=0,50 [0,32; 0,76] Median nicht erreicht vs.20,27 Monate Ergebnissicherheit: Hinweis	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
MRD-Negativitätsrate (Anteil Patienten mit negativem MRD-Status) nach IRC	RR=2,27 [1,37; 3,77] Ergebnissicherheit: Hinweis	Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich
MRD-Negativitätsrate (Anteil Patienten mit negativem MRD-Status) bei Patienten mit sehr gutem partiellem Ansprechen (VGPR) oder besser nach IRC	RR=2,00 [1,20; 3,33] Ergebnissicherheit: Hinweis	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
MRD-Negativitätsrate (Anteil Patienten mit negativem MRD-Status) bei Patienten mit sehr gutem partiellem Ansprechen (VGPR) nach IRC	RR=9,78 [1,33; 72,01] Ergebnissicherheit: Hinweis	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
EORTC QLQ-C30		
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung (MCID ≥ 10 Punkte)		
Übelkeit und Erbrechen	HR=2,73 [1,11; 6,71] Median nicht erreicht Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30		
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung (MCID ≥ 10 Punkte)		
Soziale Funktion	HR=1,60 [1,10; 2,33] 20,73 Monate vs. Median nicht erreicht Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen mit Ausmaß gering

	Effektschätzer [95 %-KI] / mediane Zeit bis zum Ereignis Isatuximab + Carfilzomib und Dexamethason vs. zVT / Ergebnissicherheit	**Ableitung des Ausmaßes**
Verträglichkeit		
Jegliche UE	HR=1,30 [1,02; 1,66] 0,20 vs. 0,43 Monate Ergebnissicherheit: Hinweis	Kein Zusatznutzen
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	HR=1,22 [0,93; 1,62] 5,62 vs. 6,57 Monate Ergebnissicherheit: Hinweis	Kein Zusatznutzen
SUE	HR=1,08 [0,80; 1,47] 12,55 vs. 13,83 Monate Ergebnissicherheit: Hinweis	Kein Zusatznutzen
UE, die zum Therapieabbruch führen	HR=0,57 [0,28; 1,14] 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; HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important DifferenceN: Anzahl der Patienten; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben); RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TTP: Progressionsfreie Zeit; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; VGPR: Sehr Gutes Partielles Ansprechen (very good partial response); 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 MM, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, zum Datenschnitt vom 07. Februar 2020 eine positive Tendenz zugunsten von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason. Die geschätzte HR von 0,88 (95 %-KI [0,52; 1,50]) entspricht einer Reduktion des Risikos zu versterben um 12 % unter der Dreifachkombination im Vergleich zur Zweifachkombination. Dabei gilt es zu beachten, dass eine Zwischenanalyse für OS in der IKEMA-Studie nicht a priori geplant war, sondern erst drei

Jahre nach der primären PFS-Analyse durchgeführt werden sollte. Dennoch weisen die vorliegenden Ergebnisse auf eine Tendenz zugunsten der Dreifachkombination hinsichtlich des Gesamtüberlebens hin. Der vorliegende Datenschnitt vom 07. Februar 2020 wurde durch das Erreichen der notwendigen Anzahl von 103 PFS-Ereignissen bestimmt. Zu diesem Datenschnitt wurde angesichts der hohen Wirksamkeit beider Vergleichstherapien hinsichtlich des Gesamtüberlebens in keinem der beiden Studienarme der Median erreicht. Zusammenfassend ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** aufgrund der positiven Tendenz und unterstützenden Subgruppenanalysen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

In der Primäranalyse des Endpunkts PFS auf Basis des IRC der IKEMA-Studie zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für eine Progression oder Tod um 40 % zugunsten von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (HR = 0,53; 95 %-KI [0,36; 0,79]). Das mediane PFS betrug dabei im Kd-Arm 19,15 Monate während der Median im IKd-Arm noch nicht erreicht war. Zudem konnte ein statistisch signifikanter und patientenrelevanter Vorteil für die Dreifachkombination in der TTP gezeigt werden (HR = 0,50; 95 %-KI [0,32; 0,76]). Übereinstimmend mit dem Endpunkt PFS wurde die mediane TTP im IKd-Arm der Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht; im Kd-Arm betrug sie dagegen 20,27 Monate. 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 für den patientenrelevanten Endpunkt PFS somit eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und damit auch gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

MRD-Negativitätsrate

Für die Ableitung des Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason zeigt sich eine statistisch signifikante und patientenrelevante Erhöhung der MRD-Negativitätsrate nach IRC (IKd: 29,6 % vs. Kd: 13,0 %; RR = 2,27; 95 %-KI [1,37; 3,77]). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der Primäranalyse: MRD-Negativitätsrate bei Patienten mit VGPR oder besser nach IRC (IKd: 40,8 % vs. Kd: 20,3 %; RR = 2,00; 95 %-KI [1,20; 3,33]) und MRD-Negativitätsrate bei Patienten mit VGPR nach IRC (IKd: 28,8 % vs. Kd: 2,9 %; RR = 9,78; 95 %-KI [1,33; 72,01]). Die entsprechenden Fachgesellschaften sind der übereinstimmenden Meinung, dass die MRD-Negativitätsrate ein immer wichtigeres Therapieziel darstellt. Dies ergibt sich daraus, dass eine frühe und tiefe Remission oft mit einer schnellen Schmerzreduktion und somit ggf. einer besseren Lebensqualität einhergeht, was für die Patienten von sehr hoher Relevanz ist. Auch in fortgeschrittenen Therapielinien zeigen Studien, dass die MRD-Negativität mit einem höheren bzw. längeren PFS korreliert (G-BA 2021). Insgesamt zeigte sich für den patientenrelevanten Endpunkt MRD-Negativitätsrate somit eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung

des therapierelevanten Nutzens und damit auch gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen

Für die Ableitung des Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason bezüglich der Auswirkung der Behandlung auf die Krankheitssymptome (gemessen über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30) konnte ein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich der Beschleunigung der Verbesserung 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).

Beim EORTC QLQ-C30 verbesserte sich die Symptomatik Übelkeit und Erbrechen früher anhaltend bei Patienten unter Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason als bei Patienten unter Carfilzomib und Dexamethason (HR = 2,73, 95%-KI [1,11; 6,71]). Das heißt unter IKd trat eine anhaltende Verbesserung von Übelkeit und Erbrechen früher ein.

Für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik liegen mehrere Subgruppeneffekte vor, von denen einige zugunsten und einige zuungunsten von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ausfallen. Eine eindeutige Tendenz hinsichtlich der Subgruppenanalysen kann jedoch nicht festgestellt werden, so dass keine Ableitung eines Zusatznutzens erfolgen kann.

Insgesamt zeigte sich somit für einen patientenrelevanten Endpunkt des EORTC QLQ-C30 hinsichtlich Krankheitssymptomen eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie deutliche Verbesserung des therapierelevanten 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), konnte ein statistisch signifikantes und patientenrelevantes Ergebnis hinsichtlich der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nachgewiesen werden.

Bei Patienten unter Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason trat eine erstmalige Verbesserung in der Sozialen Funktion früher und häufiger auf als bei Patienten unter Carfilzomib und Dexamethason (HR = 1,60; 95 %-KI [1,10; 2,33]).

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen mehrere Subgruppeneffekte vor, von denen einige zugunsten und einige zuungunsten von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib 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.

In den aktuellen Nutzenbewertungsverfahren zum Multiplen Myelom wird der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität neben der Verlängerung der Überlebenszeit als ein herausragendes Therapieziel seitens der Fachgesellschaften anerkannt (G-BA 2021). Insgesamt zeigte sich in den einzelnen Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung oder Verbesserung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein ausgeglichenes Bild sowohl mit positiven Tendenzen zugunsten der Dreifachkombination als auch mit positiven Tendenzen zugunsten der Zweifachkombination. Für den Endpunkt soziale Funktion in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität besteht daher insgesamt **ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die Ergebnisse zur Analyse der Verträglichkeit ergaben für die Kategorien mit der höchsten beigemessenen Patientenrelevanz, schwere UE mit CTCAE Grad ≥ 3, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führen, weder einen geringeren noch größeren Nutzen von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason. Die zusätzliche Betrachtung der jeglichen UE weist einen Nachteil für Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason auf (HR = 1,30; 95 %-KI [1,02; 1,66]). 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.

Es sind keine AESI aufgetreten, welche die Kriterien (Schwellenwerte) zur Darstellung erfüllen, weshalb diese nicht separat berichtet werden. Für schwere Thrombozytopenien in der Kategorie UE mit CTCAE Grad 3-4 nach PT ergab sich ein signifikanter Vorteil für Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (HR = 0,26; 95 %-KI [0,08; 0,83]). Zudem traten keine signifikanten Unterschiede in den UE mit CTCAE Grad 3-4 nach SOC und PT sowie in den SUE nach SOC und PT zuungunsten der Dreifachkombination auf. Der wesentliche Unterschied zwischen der Dreifachkombination und der Zweifachkombination ist ein höherer Anteil an jeglichen UE in den beiden SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes sowie in den PT Infusionsreaktionen, Bronchitis und Infektion der oberen Atemwege.

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 Carfilzomib und Dexamethason mit 8,5 % deutlich niedriger als unter Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason mit 13,9 %. In der dazugehörigen Ereigniszeitanalyse zeigt sich mit einer HR von 0,57 (95 %-KI [0,28; 1,14]) 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 und dem vergleichbaren Sicherheitsprofil zwischen der Dreifachkombination und der Zweifachkombination wird in der Gesamtbetrachtung der Kategorie Sicherheit und Verträglichkeit daher **kein Hinweis für einen geringeren oder größeren 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 beträchtlich verlängerten Zeit bis zur Progression, einem höheren Anteil an Patienten mit einem Therapieansprechen, dem erheblich höheren Anteil an Patienten mit einer MRD-Negativität, ein beträchtlicher Vorteil im Bereich Morbidität sowie einem geringen Vorteil bei der Verbesserung und ein vergleichbares Bild bei dem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ergibt sich in der Gesamtschau mit dem insgesamt vorhersehbaren, beherrschbaren sowie vergleichbaren Verträglichkeitsprofil für Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason gegenüber der zVT Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen, basierend auf den Ergebnissen des direkten Vergleichs mit Carfilzomib 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.

Isatuximab ist in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben (Sanofi 2021b). Im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 13.07.2020 legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV die Zielpopulation einschließlich zVT für das Anwendungsgebiet fest (G-BA 2020). Hieraus ergibt sich folgende Fragestellung:

Wie sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason, indiziert zur Behandlung des MM bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, 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: Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.

Intervention

Isatuximab ist ein CD38-spezifischer Antikörper, welcher an Myelomzellen bindet und damit ihre Zerstörung einleitet sowie durch Bindung an bestimmte Immunzellen das Immunsystem aktiviert. Aufgrund seines Wirkmechanismus ist Isatuximab den immunonkologischen Therapeutika zugehörig. Details zum Wirkmechanismus werden im Modul 2 des Nutzendossiers ausführlich dargestellt. Entsprechend der Zulassung erfolgt die Behandlung mit Isatuximab als Kombinationstherapie mit Carfilzomib 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.

- **Carfilzomib** (nach ausreichender Hydratation) wird als 30-minütige Infusion an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, und 16 der 28-tägigen Zyklen mit einer Dosis von 20 mg/m² an Tag 1 und 2 in Zyklus 1 verabreicht, danach wird an den Tagen 8, 9, 15 und 16 von Zyklus 1 und an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 an den darauf folgenden Zyklen auf eine Dosis von 56 mg/m² erhöht. Die Carfilzomib-Infusion sollte auf die Isatuximab-Infusion folgen und direkt nach deren Abschluss beginnen. Patienten mit einer Körperoberfläche > 2,2 m² verwenden 2.2 m² zur Berechnung der Carfilzomib-Dosis. Eine Hydratation muss währen des 1. Zyklus erfolgen; danach liegt dies im Ermessen des Prüfarztes. Die Prämedikation beinhaltet Dexamethason. Eine anti-virale Prophylaxe wird entsprechend der Richtlinien des durchführenden Zentrums durchgeführt. Bei Auftreten von Toxizität wird das Dosierungsregime entsprechend angepasst.

- **Dexamethason** wird intravenös oder oral verabreicht. Die Dosis beträgt 20 mg an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 in einem 28-tägigen Zyklus. Patienten werden gebeten, ein Tagebuch zur Dokumentation der oralen Einnahme zu führen und die Dexamethason-Dosis zu notieren. Dexamethason wird intravenös an den Tagen der Isatuximab- und /oder Carfilzomib-Infusionen gegeben und oral an den anderen Tagen. Bei Auftreten von Toxizität wird das Dosierungsregime entsprechend angepasst. Dexamethason wird auch als Prämedikation zur Verhinderung von akuten Reaktionen auf die Infusion mit Isatuximab sowie mit Carfilzomib verabreicht.

Vergleichstherapie

Vom G-BA wurde die folgende zVT für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die eine vorausgegangene Therapien erhalten haben, bestimmt (vgl. Abschnitt 3.1 in Modul 3) (G-BA 2020):

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder

- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder
- Lenalidomid 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

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 4.3.1.3.

Studientypen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Isatuximab erfolgt auf Basis der Analyse der IKEMA-Studie. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, offene, 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 Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.	A1	Andere Patientenpopulationen
Intervention	E2	Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib 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. Carfilzomib: als 30-minütige Infusion an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, und 16 mit einer Dosis von 20 mg/m² an Tag 1 und 2 in Zyklus 1, danach an den Tagen 8, 9, 15 und 16 von Zyklus 1 und an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 an den darauf folgenden Zyklen Erhöhung auf eine Dosis von 56 mg/m². Dexamethason: intravenös oder oral. Die Dosis beträgt 20 mg an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23.	A2	Andere Dosierung oder Formulierung von Isatuximab, Carfilzomib oder Dexamethason oder andere Medikation
Vergleichstherapie	E3	In jeweils zugelassener Dosierung: Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid 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

Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebens-qualität, 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				

Die **Patientenpopulation** umfasst Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. Es wurden nur Studien eingeschlossen, die das zu untersuchende Arzneimittel Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib 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 pegyliertem liposomalen Doxorubicin, Bortezomib in Kombination mit Dexamethason, Lenalidomid 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 und 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, nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen 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 (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/arzneimittel-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 Anhang 4-B 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, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien sowie nach weiteren Untersuchungen 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/ct2/home)
- 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 –ergebnissen[1]. 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.

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck 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

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

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 Rechercheschritte. 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 Registereinträge 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 IKEMA 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-Statements[4] 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 IKEMA. Die Charakteristika der IKEMA-Studie wurde anhand des CONSORT-Statements dargestellt (Anhang 4-E).

[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.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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, multiple Abstammung, nicht berichtet/unbekannt)
- Ethnie (hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht berichtet, unbekannt)
- Geographische Region (Europa, Nordamerika, Asien, Andere Länder)
- Regulatorische Region (Westliche Länder, Andere Länder)

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Erstdiagnose (Multiples Myelom)
- Zeit von der Erstdiagnose (MM) bis zur Randomisierung (Jahre)

- MM Subtyp bei Erstdiagnose bzw. bei Studieneintritt (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE, Kappa nur leichte Ketten, Lambda nur leichte Ketten, nicht bekannt/nicht detektiert)
- Biklonaler Status bei Erstdiagnose bzw. bei Studieneintritt (ja, nein)
- Beta-2-Mikroglobulin (mg/L) bei Studieneintritt (< 3,5, ≥ 3,5 bis < 5,5, ≥ 5,5)
- Albumin (g/L) bei Studieneintritt bei Studieneintritt (< 35, ≥ 35)
- Serum LDH (IU/L) bei Studieneintritt (< ULN, ≥ ULN)
- ISS Stadium (International Staging System) bei Erstdiagnose bzw. bei Studieneintritt; basierend auf Messung des β2-Mikroglobulins, Albumins, klonalen Status, Typs des Multiplen Myeloms (leichte Ketten oder schwere Ketten); (I/II/III, unbekannt)
- Revised ISS (R-ISS) Stadium bei Studieneintritt basierend auf Messung des β2-Mikroglobulins, Albumins, FISH; (I/II/III, nicht klassifiziert)
- Refraktäritäts-Status bei Studieneintritt (Rückfall und refraktär; primär refraktär; Rückfall)
- Plasmazellen im Knochenmark (Baseline) (0 %, > 0 % - < 5 %, ≥ 20 % - < 50 %, ≥ 50 %, fehlend)
- Weichteil-Plasmozytom (nach eCRF und nach IRC) bei Studieneintritt (ja, nein)
- Knochenmarksläsionen (nach eCRF und nach IRC) bei Studieneintritt (ja, nein)
- Anzahl Knochenmarksläsionen (nach eCRF und nach IRC) bei Studieneintritt (1- 4; 5 – 10; > 10)

Zytogenetik

- Zytogenetisches Risiko (hohes Risiko, normales Risiko, nicht bekannt oder fehlend)
- Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16), gain(1q21)) bestimmt mittels FISH (jeweils: ja, nein, nicht bekannt oder fehlend)
- Anzahl zytogenetisch abnormaler Befunde (0, 1, 2, 3, nicht bekannt oder fehlend)
- Multiple zytogenetisch abnormale Befunde (nur del(17p) und t(4;14), nur del(17p) und t(14;16); nur gain(1q21) und del(17p), nur gain(1q21) und t(4;14), nur gain(1q21) und t(14;16), gain(1q21), del(17p) und t(4;14), gain(1q21), del(17p) und t(14;16))

Vorausgegangene Anti-Myelom Behandlungen

- Anzahl vorheriger Anti-Myelom Therapieregime (1, 2, 3, 4, 5, 6, > 6)

- Anzahl vorheriger Anti-Myelom Therapielinien (1, 2, 3, > 3)
- Mindestens eine vorherige Transplantation (davon mit allogener Stammzelltransplantation, davon mit autologer Stammzelltransplantation)
- Mindestens zwei Transplantationen (davon ausschließlich autologe Transplantationen; autologe/allogene Transplantation)
- Anzahl und Art der Vorbehandlungen (Jegliche Vormedikation, Alkylierende Agenzien, Anthrazykline, Proteasom-Inhibitoren, Immunmodulatoren, HDAC Inhibitoren, Kortikosteroide, Vinca-Alkaloide, Monoklonale Antikörper, andere
- Refraktär gegen einen immunmodulatorischen Wirkstoff (IMiD) (Lenalidomid, Pomalodomid)
- Refraktär gegenüber einem Proteasom-Inhibitor (PI) (Bortezomib, Ixazomib)
- Refraktär gegenüber einem PI und IMiD (Lenalidomid und Bortezomib; Lenalidomid und Ixazomib; Lenalidomid und Bortezomib und Ixazomib)
- Refraktär gegenüber der letzten Behandlung (Lenalidomid, Bortezomib, Pomalidomid, Lenalidomid und Bortezomib)

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]		
MRD-Negativitätsrate		●[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: • 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-VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); ORR: Gesamtansprechrate (Overall response rate); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); 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

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 IKEMA-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 IKEMA-Studie wurde die Gesamtmortalität von Studienbeginn bis zum Datenschnitt abgebildet. Die vorliegende Analyse des Endpunkts OS basiert auf dem primären Datenschnitt der IKEMA-Studie, welcher auf den primären Endpunkt PFS ausgerichtet ist. Der vorliegende Datenschnitt lässt keine abschließende Bewertung von OS zu, da die Mindestanzahl an Ereignissen für die Durchführung des OS bezogenen Datenschnitts 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 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), MRD-Negativitätsrate (Anteil Patienten mit negativem MRD-Status (minimale Resterkrankung, minimal residual disease) 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, TT1R und MRD-Negativitätsrate geben direkt das Ansprechen 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 Fragebögen zu Patient Reported Outcomes 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 ITT-Population.

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 Progression ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung des Multiplen Myeloms und stellt somit ebenso einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Operationalisierung

In der IKEMA-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 IKEMA 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 vor nachfolgender Anti-Myelom-Therapie oder zum Datenschnitt der Analyse zensiert, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat. Ein Patient ohne PFS-Ereignis (Tod oder Krankheitsprogression) und ohne valide Krankheitsbeurteilung nach Baseline wurde auf den Tag der Randomisierung zensiert (Tag 1). Die Beurteilung des Endpunktes PFS erfolgte verblindet durch ein IRC.

Zusätzlich wurde PFS 2 definiert als Zeitspanne zwischen Zeitpunkt der Randomisierung bis zur zweiten dokumentierten Progression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat. Die zweite dokumentierte Progression entspricht der ersten Progression nach dem Beginn einer nachfolgenden Anti-Myelom-Therapie. Lebendige Patienten ohne Krankheitsprogression nach dem Beginn einer nachfolgenden Anti-Myelom-Therapie wurden zum letzten Untersuchungszeitpunkt ohne Krankheitsprogression nach dem Beginn der nachfolgenden Anti-Myelom-Therapie oder zum Datenschnitt der Analyse zensiert, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat. Die Beurteilung des Endpunktes PFS2 erfolgte durch den Prüfarzt.

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 ≥ 25 % verglichen mit dem niedrigsten gemessenen Wert in zwei aufeinanderfolgenden Messungen, wenn die folgenden Kriterien erfüllt sind:
    - Serum M-Protein (absoluter Anstieg ≥ 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)

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 (International Myeloma Working Group), 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 IRC verblindet durchgeführt wurde, besteht eine hohe Validität für die Bestimmung des Endpunkts PFS.

Therapieansprechen (Gesamtansprechrate ORR, Zeit bis zum ersten Ansprechen TT1R, MRD-Negativitätsrate)

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 Ansprechen 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 Myelom-bedingte 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). Die Bedeutung der Beurteilung der MRD bei Patienten mit Multiplem Myelom hat in den letzten Jahren immer stärker zugenommen. Das Erreichen einer MRD-Negativität im Knochenmark ist einer der stärksten Prognosefaktoren beim Multiplen Myelom (Avet-Loiseau 2017; Oliva 2020) und ein wichtiges Therapieziel (Wortprotokoll). Eine Meta-Analyse von Munshi et al. hat eindrücklich gezeigt, dass MRD-Negativität (10^{-5}) bei Patienten, die eine CR erreichen, einen klar nachweisbaren Einfluss sowohl auf PFS als auch auf OS hat. Der Einfluss der MRD-Negativität (10^{-5}) auf PFS bzw. OS wurde bei durch eine systematische Literaturanalyse ermittelten Studien mit insgesamt 5.361 bzw. 2.630 Patienten überprüft. Die HR für PFS beträgt 0,31 [95 %-KI 0,27; 0,36] und für OS 0,39 [95 %-KI 0,31; 0,49] (Munshi 2020). Folglich werden MRD-Tests routinemäßig in klinischen Studien durchgeführt und werden bereits jetzt als prädiktiver Faktor in der Standardversorgung eingesetzt. Diese Befunde haben sowohl die EMA als auch die FDA überzeugt, ihre Leitlinien für die Verwendung der MRD als Endpunkt in klinischen Studien kürzlich zu aktualisieren (EMA 2018; FDA 2020). Darauf basierend empfehlen auch weitere aktuelle Leitlinien die Bestimmung des MRD-Status in MM-Studien (Dimopoulos 2021; Kumar 2020).

Das Ansprechen ermöglicht somit eine Einschätzung der Wirksamkeit und die Prognose einer Therapie. Das Erreichen eines Ansprechens ist somit maßgebend für die Entscheidung über die Fortführung einer Therapie. In diesem Zusammenhang ist ein frühes Ansprechen bzw. eine möglichst geringe Zeit bis zum ersten Ansprechen bei einer Therapie aufgrund der mit dem Ansprechen verbundenen reduzierten Symptomlast erstrebenswert.

Vor diesem Hintergrund sind die Endpunkte ORR, TT1R und MRD-Negativitätsrate 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 (stable disease, SD)
- Krankheitsprogression (progressive disease)

ORR wurde in der IKEMA-Studie definiert als Anteil an Patienten mit stringentem vollständigem Ansprechen (stringent complete response, sCR), vollständigem Ansprechen (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 die Odds Ratio (OR), die Risk Ratio (RR) und die Risk Difference (RD) berechnet.

TT1R wurde in der IKEMA-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 vor 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.

Die MRD-Negativitätsrate (Anteil der Patienten mit minimaler Resterkrankung) wurde in der IKEMA-Studie definiert als der Anteil der Patienten, für die zu keinem Zeitpunkt nach Beginn der Behandlung innerhalb der Studie eine minimale Resterkrankung nachweisbar war bzw. die

MRD-Bewertung mittels Sequenzierung negativ ausfiel, bewertet durch ein verblindetes IRC. Der MRD-Status gilt als negativ, wenn keine minimale Resterkrankung nachweisbar ist, sonst gilt der MRD-Status als positiv. Die MRD wurde zentral durch Knochenmarkbiopsien mittels NGS der Patienten untersucht. Der Schwellenwert für Negativität lag bei mindestens 10^{-5} (d.h. max. 1 Zelle auf 100.000 Zellen). Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse der MRD-Negativitätsrate auf Basis der Patientenpopulation mit VGPR oder besser durchgeführt. Eine weitere Sensitivitätsanalyse betrachtet die MRD-Negativitätsrate auf Basis der Patientenpopulation nur mit VGPR. Die Knochenmarkaspirationen wurden beim Screening und zum Zeitpunkt der VGPR oder einer besseren Bestätigung gesammelt. Wenn der Patient eine VGPR oder besser aufwies, aber als MRD-positiv eingestuft wurde, wurde drei Monate (3 Zyklen) später eine weitere Knochenmarksprobe entnommen, um eine späte Negativität festzustellen. Eine dritte Probe konnte nach weiteren drei Monaten entnommen werden, wenn der Patient MRD-positiv blieb und immer noch behandelt wurde. Es durften nicht mehr als drei Knochenmarksproben bei der Behandlung entnommen werden, es sei denn, ein Patient erreichte ein vollständiges Ansprechen (CR) und war MRD-positiv nach einer dritten Knochenmarksprobe, die während der VGPR durchgeführt wurde. In diesem Fall wurden nicht mehr als drei zusätzliche Knochenmarksproben entnommen. Daher konnten pro Patienten maximal sechs Knochenmarksentnahmen durchgeführt werden (nicht mehr als drei pro Reaktionskategorie). Die Analyse der MRD-Negativitätsrate erfolgte auf der Basis von binären Variablen. Über diese Variablen wurden die OR, die RR und die RD berechnet

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 realted quality of life, HRQoL) wird mittels des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und EQ-5D-5L bzw. dem EQ Visuellen Analogskala (EQ-5D-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, 30 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 Multi-Item 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 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 IKEMA-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 2017, 2018b, 2018c; IQWiG 2017, 2018a, 2018b).

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

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 = überhaupt nicht*, *2 = wenig*, *3 = mäßig*, *4 = 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 2017, 2018b).

Klinisch bedeutsame Veränderungen werden im Rahmen von Ereigniszeitanalysen dargestellt, bei denen die Zeit bis zur erstmaligen oder dauerhaften Veränderung (Verbesserung oder Verschlechterung) um mindestens 10 Punkte gegenüber Studienbeginn ermittelt wurde.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; G-BA 2017; Osborne 2012). Die Validität des EORTC QLQ-MY20 ist sowohl von G-BA als auch IQWiG anerkannt (G-BA 2016a, 2016b).

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, 2019; 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 Primäranalyse 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. Klinisch bedeutsame Veränderungen werden im Rahmen von Ereigniszeitanalysen dargestellt, bei denen die Zeit bis zur erstmaligen oder dauerhaften Veränderung (Verbesserung oder Verschlechterung) um mindestens 10 Punkte gegenüber Studienbeginn ermittelt wurde. 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 ≥ 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 mit CTCAE-Grad 3-4
  - Schwangerschaft einer Patientin und Schwangerschaft einer Partnerin eines Patienten
  - Symptomatische Überdosierung (schwer oder schwerwiegend) mit der Studienmedikation (Isatuximab, Carfilzomib, Dexamethason)

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 Prüfärzte 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 Heterogenitätsschätzung[5] 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 verwendet[6] 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. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise

[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.

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 wurden Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte PFS, MRD-Negativitätsrate und EQ-5D-VAS durchgeführt und berichtet, um die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse zu untermauern (Tabelle 4-C). Die Ergebnisse wurden nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-C: Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben (PFS), MRD-Negativitätsrate und EQ-5D-VAS der Studie IKEMA

Situation	**Hauptanalyse**	**Sensitivitätsanalyse**
Der Endpunkt PFS kann nach IRC oder durch den Prüfarzt erhoben werden. Bei Bewertung durch den Prüfarzt wird Verschlechterung des Krankheitszustands als PFS-Ereignis gezählt.	PFS (nach IRC)	PFS 2, definiert als Zeitspanne zwischen Zeitpunkt der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression nach Beginn der nachfolgenden Anti-Myelom-Therapie oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat. (Beurteilung durch den Prüfarzt)

Situation	Hauptanalyse	Sensitivitätsanalyse
Die MRD-Negativitätsrate kann auf Basis der ITT-Population oder auf Basis der Patienten mit einem sehr guten partiellen Ansprechen (oder besser) erhoben werden.	MRD-Negativitätsrate (Anteil Patienten mit negativem MRD-Status) nach IRC	MRD-Negativitätsrate (Anteil Patienten mit negativem MRD-Status) bei Patienten mit sehr gutem partiellen Ansprechen (VGPR) nach IRC MRD-Negativitätsrate (Anteil Patienten mit negativem MRD-Status) bei Patienten mit sehr gutem partiellen Ansprechen (VGPR) nach IRC
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	Verbesserung oder Verschlechterung der VAS um ≥ 7
Abkürzungen: EQ-5D-VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale, MRD: Minimale Resterkrankung (minimal residual disease) IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention-to-treat; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); VAS: Visuelle Analogskala (Visuelle Analogue Scale); VGPR: Sehr Gutes Partielles Ansprechen (Vergy Good Partial Response)		

Weiterhin wurde in der Studie IKEMA präspezifiziert die folgende Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die verschiedene Zensur-, Ereignis und Stratifizierungsregeln berücksichtigen:

- PFS Analyse nach IRC ohne Zensur einer weiteren Anti-Myelom Behandlung
- PFS Analyse unter Berücksichtigung der Einschätzung des Prüfarztes und symptomatischer Verschlechterung als PFS-Ereignis
- PFS Analyse unter Berücksichtigung der Einschätzung des Prüfarztes ohne Berücksichtigung einer symptomatischen Verschlechterung
- PFS Analyse nach IRC unter Betrachtung der Initiierung einer weiteren Anti-Myelom Behandlung als PFS-Ereignis
- PFS Analyse nach IRC basierend auf den für die Beurteilung geplanten Daten statt auf den Daten, an denen die Beurteilung tatsächlich stattgefunden hat und Zensierung später PFS-Ereignisse sowie Tod (die Analyse wurde durchgeführt im Falle von Abweichungen vom Untersuchungsplan)

- Nicht-stratifizierte PFS Analyse nach IRC
- PFS Analyse nach IRC unter Verwendung von Stratifizierungs-faktoren entsprechend dem eCRF (falls zutreffend)
- PFS Analyse nach IRC mit Zensur von PFS-Ereignissen oder Tod, wenn diese später als 8 Wochen nach der letzten gültigen Untersuchung stattgefunden haben.

Für den Endpunkt ORR wurde zudem eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, basierend auf dem Ansprechen wie vom Prüfarzt beurteilt.

Da die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen konsistent zu den im Dossier dargestellten Primäranalysen sind (Sanofi 2020a) 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 Subgruppenanalysen wurden für die Analyse des primären Endpunkts PFS in der Studie IKEMA priori definiert (Tabelle 4-D) (Sanofi 2020b):

Tabelle 4-D: A priori definierte Subgruppenanalysen der IKEMA-Studie

Subgruppenmerkmal	**Ausprägung**
Alter (IRT)	• < 65 Jahre • ≥ 65 Jahre
Geschlecht	• männlich • weiblich
Abstammung	• Kaukasisch • andere
Geographische Region	• Europa • Amerika • Asien • Andere Länder
Regulatorische Region	• Westliche Länder • Andere Länder
Baseline ECOG-PS	• 0-1 • > 1
Krankheitsstadium bei Studieneintritt (ISS)	• I • II • III
Krankheitsstadium bei Studieneintritt (R-ISS)	• I-II • III • Nicht klassifiziert
Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT)	• 1 • > 1

Subgruppenmerkmal	Ausprägung
Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))	• Mindestens eine vorhanden • keine
Typ des Multiplen Myeloms bei Studieneintritt	• IgG • Nicht IgG
Vorherige autologe Stammzelltransplantation	• Ja • Nein
Baseline Kreatinin Clearance (Baseline eGFR (MDRD-Formel))	• < 60 ml/min/1,73 m^2 • ≥ 60 ml/min/1,73 m^2
Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitoren (PI)	• Ja • Nein
Vorherige Therapie mit immunmodulatorischem Wirkstoff (IMiD)	• Ja • Nein
Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitor (PI) und immunmodulatorischem Wirkstoff (IMiD)	• Ja • Nein

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate);; IgG: Immunglobulin G; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff; IRT: Interactive Response Technology; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); MDRD: Modification of Diet in Renal Disease, min: Minute; ml: Milliliter; m^2: Quadratmeter, PI: Proteasom-Inhibitor, R-ISS: Revised International Staging System

Quelle: Sanofi 2020b

Subgruppenanalysen wurden im SAP der IKEMA-Studie lediglich für den primären Endpunkt PFS und die sekundären Endpunkte ORR, MRD-Negativitätsrate und OS geplant. Da der vorliegende Datenschnitt vom 07. Februar 2020 aufgrund des Zeitpunkts seiner Erhebung noch keine statistisch signifikanten Ergebnisse hinsichtlich des Gesamtüberlebens erwarten lässt, 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 Dossiers betrachteten Endpunkte TTP, TT1R, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, EQ-5D und Nebenwirkungen, erfolgte post-hoc.

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

Durchführung der Subgruppenanalysen

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

Für jede Subgruppe wurde die Hazard Ratio (HR) hinsichtlich der Wirksamkeit der Behandlung zusammen mit dem 2-seitigen 95 %-Konfidenzintervall bestimmt. Für alle Ereigniszeitanalysen wurden für jeden Endpunkt die Interaktions-p-Werte der Subgruppen auf der Basis eines 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), TT1R (schwere / schwerwiegende Morbidität), MRD Negativitätsrate (schwere / schwerwiegende Morbidität) und 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 der ITT-Population 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.

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. Die vollständigen Subgruppenanalysen sind in Anhang 4-G angegeben.

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 Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] 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.

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 ist[12].

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).

[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.
[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

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.*
- *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.

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

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 ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
IKEMA	ja	ja	Laufend, nicht rekrutierend	Start Oktober 2017 Geplantes Ende: ereignisgesteuert	Isatuximab/ Carfilzomib/ Dexamethason (IKd = experi-menteller Arm) Carfilzomib/ Dexamethason (Kd = Kontroll-Arm)

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: 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

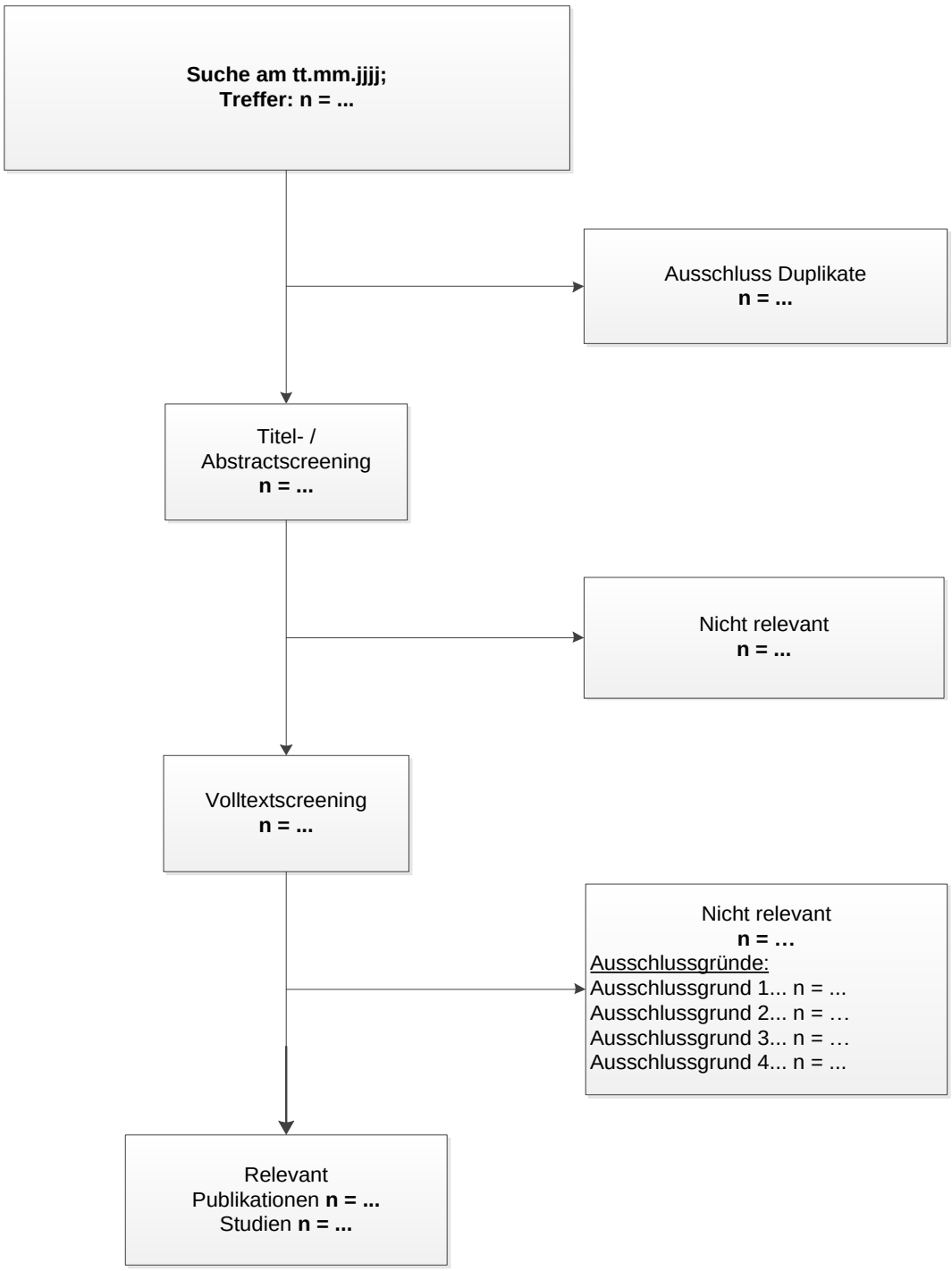
Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem

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.


Suche am tt.mm.jjjj;
Treffer: n = ...
Ausschluss Duplikate
n = ...
Titel- /
Abstractscreening
n = ...
Nicht relevant
n = ...
Volltextscreening
n = ...
Nicht relevant
n = …
Ausschlussgründe:
Ausschlussgrund 1... n = ...
Ausschlussgrund 2... n = …
Ausschlussgrund 3... n = …
Ausschlussgrund 4... n = ...
Relevant
Publikationen **n = ...**
Studien **n = ...**

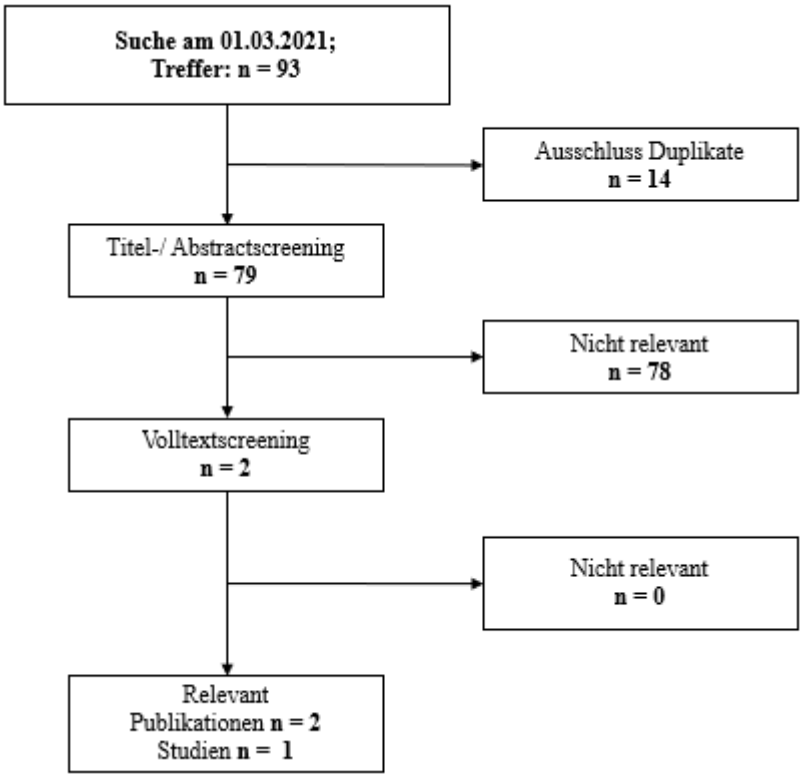


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank 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)**
IKEMA	clinicaltrials.gov NCT03275285 (ClinicalTrialsGov 2020) EU-clinical trials register EU CTR: 2017-001940-37 (EU-CTR 2017) WHO ICTRP NCT03275285 (WHO ICTRP 2020)	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank 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 Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken 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])	Registereinträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
IKEMA	ja	ja	nein	Ja (Sanofi 2020a)	clinicaltrials.gov NCT03275285 (ClinicalTrialsGov 2020) EU-clinical trials register EU CTR:2017-001940-37 (EU-CTR 2017); WHO ICTRP NCT03275285 (WHO ICTRP 2020)	nein

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.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

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.

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

Studie	**Studiendesign**	**Population**	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
IKEMA	RCT, offen, zweiarmig, parallel, aktiv-kontrolliert, multizentrisch, Phase III	≥ 18 Jahre Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine und höchstens drei vorausgegangene Therapien erhalten haben ECOG-PS ≤ 2	IKd (Isatuximab, Carfilzomib, Dexamethason; N= 179) Kd (Carfilzomib, Dexamethason; N= 123)	***Screeningphase:*** Bis zu 21 Tage vor Randomisierung ***Behandlungsphase:*** Ereignisgesteuert; Behandlung bis Krankheits-progression oder Studienabbruch ***Mediane Behandlungsdauer:*** Zum Datenschnitt betrug die mediane Behandlungsdauer für den IKd-Arm 80 Wochen und für den Kd-Arm 61,4 Wochen. ***Mediane Nachbeobachtungs-dauer***: Zum Datenschnitt betrug die mediane Nachbeobachtungs-dauer 20,73 Monate.	***Studienzentren:*** Weltweit ***Zeitraum:*** Studienaufnahme (First patient enrolled): 25.10.2017 ***Datenschnitt:*** Erste Zwischenanalyse: 07.02.2020	***Primärer Endpunkt:*** Progressionsfreies Überleben (PFS) ***Sekundäre Endpunkte:*** Gesamtüberleben (OS); Zeit bis zur Progression (TTP); Gesamtansprechrate (ORR); Zeit bis zum ersten Ansprechen (TT1R); MRD-Negativitätsrate; Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit; EORTC QLQ-C30; EORTC QLQ-MY20; EQ-5D-5L

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; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); N: Anzahl Patienten; ORR: Gesamtansprechrate (overall response rate); OS: Gesamtüberleben (overall response); PFS: Progressionsfreies Überleben (progression free survival); RCT: Randomized Controlled Trial; TTBR: Zeit bis zum besten Ansprechen (time to best response); TTP: Progressionsfreie Zeit (time to progression); TT1R: Zeit bis zum ersten Ansprechen (time to first response)

Quelle: Studienbericht (Sanofi 2020a)

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

Studie	**Interventionsgruppe**	**Kontrollgruppe**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
IKEMA	**IKd-Arm:** Basierend auf einem 28 Tage Zyklus: <u>Isatuximab:</u> im 1. Zyklus i.v. 10 mg/kg wöchentlich, danach alle zwei Wochen. <u>Carfilzomib</u> über 30 Min i.v. 20 mg/m² an den Tagen 1 und 2, 56 mg/m² an den Tagen 8, 9, 15 und 16 des Zyklus 1 und danach 56 mg/m² an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 aller weiteren Zyklen <u>Dexamethason:</u> 20 mg an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23. An den Tagen der Verabreichung von Isatuximab und/oder Carfilzomib i.v., an den anderen Tagen oral.	**Kd-Arm:** <u>Carfilzomib:</u> über 30 Min i.v. 20 mg/m² an den Tagen 1 und 2, 56 mg/m² an den Tagen 8, 9, 15 und 16 des Zyklus 1 und danach 56 mg/m² an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 aller weiteren Zyklen. <u>Dexamethason</u> 20 mg an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23. An den Tagen der Carfilzomib-Verabreichung i.v., an den anderen Tagen oral.	**Prämedikation für den IKd-Arm:** Am Tag der Verabreichung von Isatuximab wurde die Prämedikation in folgender Reihenfolge verabreicht: a. Acetaminophen (Paracetamol) 650 mg bis 1000 mg oral. b. Ranitidin 50 mg i.v. (oder gleichwertig). c. Diphenhydramin 25 mg bis 50 mg i.v. (oder gleichwertig). d. Dexamethason 20 mg i.v. (Teil der Studienbehandlung). **Prämedikation für den Kd-Arm:** Wenn Carfilzomib ohne Isatuximab verabreicht wurde (Patienten, die dem Kd-Arm zugeordnet sind, und an den Tagen 2, 8 und 16 für Patienten, die dem IKd-Arm zugeordnet sind), wurde Dexamethason mindestens 30 Minuten vor der Carfilzomib-Infusion verabreicht.

Abkürzungen: IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason, i.v.: intravenös, Kd: Carfilzomib + Dexamethason, kg: Kilogramm, mg: Milligramm; m^2: Quadratmeter

Quelle: Studienbericht (Sanofi 2020a)

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

Charakteristika	IKd	Kd	Gesamt
Demographische Charakteristika			
Alter			
N	179	123	302
Jahre MW (SD)	63,3 (9,8)	62,9 (10,0)	63,1 (9,9)
Median	65,0	63,0	64,0
Spannweite: Min; Max	37; 86	33; 90	33; 90
< 65 Jahre n (%)	88 (49,2)	66 (53,7)	154 (51,0)
65 bis 75 Jahre n (%)	74 (41,3)	47 (38,2)	121 (40,1)
≥ 75 Jahre n (%)	17 (9,5)	10 (8,1)	27 (8,9)
Geschlecht			
N	179	123	302
Weiblich n (%)	78 (43,6)	55 (44,7)	133 (44,0)
Männlich n (%)	101 (56,4)	68 (55,3)	169 (56,0)
Abstammung			
N	179	123	302
kaukasisch n (%)	131 (73,2)	83 (67,5)	214 (70,9)
schwarz/afro-amerikanisch n (%)	5 (2,8)	4 (3,3)	9 (3,0)
asiatisch n (%)	26 (14,5)	24 (19,5)	50 (16,6)
multiple Abstammung	3 (1,7)	0	3 (1,0)
weiß/schwarz oder afro-amerikanisch n (%)	1 (0,6)	0	1 (0,3)
weiß/asiatisch n (%)	1 (0,6)	0	1 (0,3)
weiß/hawaiianisch oder andere asiatisch-pazifische Abstammung n (%)	1 (0,6)	0	1 (0,3)
nicht berichtet/unbekannt n (%)	14 (7,8)	12 (9,8)	26 (8,6)
Ethnie			
N	179	123	302
hispanisch oder lateinamerikanisch n (%)	12 (6,7)	14 (11,4)	145 (48,0)
nicht hispanisch oder lateinamerikanisch n (%)	144 (80,4)	94 (76,4)	44 (14,6)
unbekannt n (%)	9 (5,0)	8 (6,5)	17 (5,6)
nicht berichtet n (%)	14 (7,8)	7 (5,7)	21 (7,0)
Geographische Region			
N	179	123	302
Europa n (%)	85 (47,5)	60 (48,8)	145 (48,0)
Amerika n (%)	24 (13,4)	20 (16,3)	44 (14,6)
Asien n (%)	25 (14,0)	21 (17,1)	46 (15,2)
Andere Länder n (%)	45 (25,1)	22 (17,9)	67 (22,2)

Charakteristika	IKd	Kd	Gesamt
Regulatorische Region			
N	179	123	302
Westliche Länder n (%)	97 (54,2)	55 (44,7)	152 (50,3)
Andere Länder n (%)	82 (45,8)	68 (55,3)	150 (49,7)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
Erstdiagnose			
N	179	123	302
Multiples Myelom n (%)	179 (100,0)	123 (100,0)	302 (100,0)
Zeit von der Erstdiagnose (MM) bis Randomisierung (Jahre)			
N	179	123	302
MW (SD)	4,10 (3,02)	4,25 (3,15)	4,16 (3,07)
Median	3,23	3,33	3,32
Spannweite: Min; Max	0,4; 17,9	0,2; 21,3	0,2; 21,3
MM Subtyp bei Erstdiagnose			
N	179	123	302
IgG n (%)	121 (67,6)	84 (68,3)	205 (67,9)
IgA n (%)	39 (21,8)	30 (24,4)	69 (22,8)
IgM n (%)	0	0	0
IgD n (%)	(1,1)	0	2 (0,7)
IgE n (%)	1 (0,6)	0	1 (0,3)
Kappa nur leichte Ketten (Urin) n (%)	5 (2,8)	3 (2,4)	8 (2,6)
Lambda nur leichte Ketten (Urin) n (%)	8 (4,5)	3 (2,4)	11 (3,6)
Nicht bekannt/nicht detektiert n (%)	3 (1,7)	3 (2,4)	6 (2,0)
MM Subtyp bei Studieneintritt			
N	179	123	302
IgG n (%)	126 (70,4)	85 (69,1)	211 (69,9)
IgA n (%)	38 (21,2)	30 (24,4)	68 (22,5)
IgM n (%)	0	0	0
IgD n (%)	4 (2,2)	1 (0,8)	5 (1,7)
IgE n (%)	0	0	0
Kappa nur leichte Ketten (Urin) n (%)	5 (2,8)	4 (3,3)	9 (3,0)
Lambda nur leichte Ketten (Urin) n (%)	6 (3,4)	3 (2,4)	9 (3,0)
Bioklonaler Status bei Erstdiagnose			
N	178	123	301
Ja n (%)	8 (4,5)	3 (2,4)	11 (3,7)
Nein n (%)	170 (95,5)	120 (97,6)	290 (96,3)

Charakteristika	IKd	Kd	Gesamt
Beta-2-Mikroglobulin (mg/L) bei Studieneintritt			
N	179	123	302
MW (SD)	4,14 (4,65)	3,77 (2,67)	3,99 (3,96)
Median	3,19	3,02	3,11
Spannweite: Min; Max	1,6; 55,0	1,1; 17,6	1,1; 55,0
< 3,5 n (%)	103 (57,5)	79 (64,2)	182 (60,3)
≥ 3,5 bis < 5,5 n (%)	50 (27,9)	24 (19,5)	74 (24,5)
≥ 5,5 n (%)	26 (14,5)	20 (16,3)	46 (15,2)
Albumin (g/L) bei Studieneintritt			
N	176	121	297
MW (SD)	39,02 (5,18)	39,68 (5,83)	39,29 (5,46)
Median	39,0	40,0	40,0
Spannweite: Min; Max	25,0; 51,8	13,0; 54,0	13,0; 54,0
< 35 n (%)	39 (22,2)	20 (16,5)	59 (19,9)
≥ 35 n (%)	137 (77,8)	101 (83,5)	238 (80,1)
Serum LDH (IU/L) bei Studieneintritt			
N	176	122	298
MW (SD)	254,6 (135,4)	238,3 (95,6)	247,9 (120,8)
Median	206,5	204,0	205,7
Spannweite: Min; Max	98,0; 949,0	81,0; 513,0	81,0; 949,0
< ULN n (%)	132 (75,0)	105 (86,1)	237 (79,5)
≥ ULN n (%)	44 (25,0)	17 (13,9)	61 (20,5)
ISS Stadium bei Erstdiagnose			
N	179	123	302
Stadium I n (%)	40 (22,3)	33 (26,8)	73 (24,2)
Stadium II n (%)	53 (29,6)	48 (39,0)	101 (33,4)
Stadium III n (%)	52 (29,1)	25 (20,3)	77 (25,5)
Unbekannt n (%)	34 (19,0)	17 (13,8)	51 (16,9)
ISS Stadium bei Studieneintritt			
N	179	123	302
Stadium I n (%)	89 (49,7)	71 (57,7)	160 (53,0)
Stadium II n (%)	63 (35,2)	31 (25,2)	94 (31,1)
Stadium III n (%)	26 (14,5)	20 (16,3)	46 (15,2)
Unbekannt n (%)	1 (0,6)	1 (0,8)	2 (0,7)
R-ISS Stadium bei Studieneintritt			
N	179	123	302
Stadium I n (%)	45 (25,1)	33 (26,8)	78 (25,8)
Stadium II n (%)	110 (61,5)	70 (56,9)	180 (59,6)
Stadium III n (%)	16 (8,9)	8 (6,5)	24 (7,9)
Nicht klassifiziert n (%)	8 (4,5)	12 (9,8)	20 (6,6)

Charakteristika	IKd	Kd	Gesamt
Refraktäritäts-Status bei Studieneintritt			
N	179	123	302
Rückfall und refraktär n (%)	122 (68,2)	94 (76,4)	216 (71,5)
Primär refraktär n (%)	0	0	0
Rückfall n (%)	57 (31,8)	29 (23,6)	86 (28,5)
Plasmazellen im Knochenmark (%) (Baseline)			
N	176	120	296
MW (SD)	29,16 (27,26)	24,29 (22,10)	27,18 (25,37)
Median	20,0	18,5	19,8
Spannweite: Min; Max	0; 100,0	0; 98,0	0; 100,0
Plasmazellen im Knochenmark (%) (Baseline) nach Kategorie			
N	179	123	302
0 % n (%)	1 (0,6)	2 (1,6)	3 (1,0)
> 0 % - < 5 % n (%)	35 (19,6)	14 (18,6)	53 (17,5)
≥ 5 % - < 20 % n (%)	51 (28,5)	41 (33,3)	92 (30,5)
≥ 20 % - < 50 % n (%)	52 (29,1)	41 (33,3)	93 (30,8)
≥ 50 % n (%)	37 (20,7)	18 (14,6)	55 (18,2)
fehlend n (%)	3 (1,7)	3 (2,4)	6 (2,0)
Patienten mit Weichteil-Plasmazytom (nach eCRF)bei Studieneintritt			
N	178	123	301
Nein n (%)	167 (93,8)	110 (89,4)	277 (92,0)
Ja n (%)	11 (6,2)	13 (10,6)	24 (8,0)
Patienten mit Weichteil-Plasmozytom (nach IRC) bei Studieneintritt			
N	178	123	301
Nein n (%)	166 (93,3)	116 (94,3)	282 (93,7)
Ja n (%)	12 (6,7)	7 (5,7)	19 (6,3)
Patienten mit Knochenläsionen (nach eCRF) bei Studieneintritt			
N	178	123	301
Nein n (%)	55 (30,9)	33 (26,8)	88 (29,2)
Ja n (%)	123 (69,1)	90 (73,2)	213 (70,8)
Anzahl Knochenläsionen (nach eCRF) bei Studieneintritt			
N	178	123	301
Keine Läsion n (%)	55 (30,9)	33 (26,8)	88 (29,2)
1 - 4 n (%)	39 (21,9)	36 (29,3)	75 (24,9)
5 - 10 n (%)	32 (18,0)	20 (16,3)	52 (17,3)
> 10 n (%)	52 (29,2)	34 (27,6)	86 (28,6)

Charakteristika	IKd	Kd	Gesamt
Patienten mit Knochenläsionen (nach IRC) bei Studieneintritt			
N	167	119	286
Nein n (%)	41 (24,6)	27 (22,7)	68 (23,8)
Ja n (%)	126 (75,4)	92 (77,3)	18 (76,2)
Anzahl Knochenläsionen (nach IRC) bei Studieneintrtitt			
N	167	119	286
Keine Läsion n (%)	41 (24,6)	27 (22,7)	68 (23,8)
1-4 n (%)	27 (16,2)	21 (17,6)	48 (16,8)
5-10 n (%)	12 (7,2)	15 (12,6)	27 (9,4)
> 10 n (%)	87 (52,1)	56 (47,1)	143 (50,0)
Zytogenetik			
Zytogenetisches Risiko (definiert für R-ISS)			
N	179	123	302
Hohes Risiko n (%)	42 (23,5)	31 (25,2)	73 (24,2)
Normales Risiko n (%)	114 (63,7)	78 (63,4)	192 (63,6)
Nicht bekannt oder fehlend n (%)	23 (12,8)	14 (11,4)	37 (12,3)
del(17p)			
N	179	123	302
ja n (%)	18 (10,1)	16 (13,0)	34 (11,3)
nein n (%)	143 (79,9)	96 (78,0)	239 (79,1)
nicht bekannt oder fehlend n (%)	18 (10,1)	11 (8,9)	29 (9,6)
t(4; 14)			
N	179	123	302
ja n (%)	22 (12,3)	20 (16,3)	42 (13,9)
nein n (%)	137 (67,5)	89 (72,4)	226 (74,8)
nicht bekannt oder fehlend n (%)	20 (11,2)	14 (11,4)	34 (11,3)
t(14; 16)			
N	179	123	302
ja n (%)	6 (3,4)	0	6 (2,0)
nein n (%)	153 (85,5)	111 (90,2)	264 (78,4)
nicht bekannt oder fehlend n (%)	20 (11,2)	12 (9,8)	32 (10,6)
gain(1q21)			
N	179	123	302
ja n (%)	75 (41,9)	52 (42,3)	127 (42,1)
nein n (%)	84 (46,9)	55 (44,7)	139 (46,0)
nicht bekannt oder fehlend n (%)	20 (11,2)	16 (13,0)	36 (11,9)

Charakteristika	IKd	Kd	Gesamt
Anzahl zytogenetisch abnormaler Befunde			
N	179	123	302
Kein abnormaler Befund n (%)	65 (36,3)	43 (35,0)	108 (35,8)
1 abnormaler Befund n (%)	64 (35,8)	41 (33,3)	105 (34,8)
2 abnormaler Befund n (%)	21 (11,7)	14 (11,4)	35 (11,6)
3 abnormaler Befund n (%)	4 (2,2)	5 (4,1)	9 (3,0)
Nicht bekannt oder fehlend n (%)	25 (14,0)	20 (16,3)	45 (14,9)
Multiple zytogenetisch abnormale Befunde			
Nur del(17p) und t(4;14) n (%)	0	0	0
Nur del(17p) und t(14;16) n (%)	0	0	0
Nur gain(1q21) und del(17p) n (%)	2 (1,1)	4 (3,3)	6 (2,0)
Nur gain(1q21) und t(4;14) n (%)	16 (8,9)	10 (8,1)	26 (8,6)
Nur gain(1q21) und t(14;16) n (%)	3 (1,7)	0	3 (1,0)
gain(1q21), del(17p) und t(4;14) n (%)	3 (1,7)	5 (4,1)	8 (2,6)
gain(1q21), del(17p) und t(14;16) n (%)	1 (0,6)	0	1 (0,3)
Vorausgegangene Anti-Myelom Behandlungen			
Anzahl vorheriger Anti-Myelom Therapieregime			
N	179	123	302
MW (SD)	3,3 (1,8)	3,1 (1,6)	3,2 (1,7)
Median	3,0	3,0	3,0
Spannweite: Min; Max	1,0; 11,0	1,0; 8,0	1,0; 11,0
1 n (%)	29 (16,2)	19 (15,4)	48 (15,9)
2 n (%)	32 (17,9)	29 (23,6)	61 (20,2)
3 n (%)	44 (24,6)	29 (23,6)	73 (24,2)
4 n (%)	38 (21,2)	22 (17,9)	60 (19,9)
5 n (%)	16 (8,9)	14 (11,4)	30 (9,9)
6 n (%)	13 (7,3)	(4,9)	19 (6,3)
> 6 n (%)	7 (3,9)	4 (3,3)	11 (3,6)
Anzahl vorheriger Anti-Myelom Therapielinien			
N	179	123	302
MW (SD)	1,8 (0,8)	1,8 (0,9)	1,8 (0,8)
Median	2,0	2,0	2,0
Spannweite: Min; Max	1,0; 4,0	1,0; 4,0	1,0; 4,0
1 n (%)	79 (44,1)	55 (44,7)	134 (44,4)
2 n (%)	64 (35,8)	36 (29,3)	100 (33,1)
3 n (%)	33 (18,4)	30 (24,4)	63 (20,9)
> 3 n (%)	3 (1,7)	2 (1,6)	5 (1,7)
Patienten mit mindestens 1 Transplantation n (%)	119 (64,8)	69 (56,1)	188 (61,3)
Allogene Transplantation n (%)	3 (1,7)	0	3 (1,0)
Autologe Transplantation n (%)	116 (64,8)	69 (56,1)	185 (61,3)
Patienten mit mindestens 2 Transplantationen n (%)	24 (13,4)	18 (14,6)	42 (13,9)
Nur autologe Transplantation n (%)	21 (11,7)	18 (14,6)	39 (12,9)
Autologe/allogene Transplantation n (%)	3 (1,7)	0	3 (1,0)

Charakteristika	IKd	Kd	Gesamt
Anzahl und Art der wesentlichen Vorbehandlungen			
N	179	123	302
Jegliche Vorbehandlung n (%)	179 (100,0)	123 (100,0)	302 (100,0)
Alkylierende Agenzien n (%)	169 (94,4)	101 (82,1)	270 (89,4)
Anthrazykline n (%)	23 (12,8)	14 (11,4)	37 (12,3)
Proteasom-Inhibitoren n (%)	166 (92,7)	105 (85,4)	271 (89,7)
Immunmodulatoren (IMiD) n (%)	136 (76,0)	100 (81,3)	236 (78,1)
HDAC Inhibitoren n (%)	1 (0,6)	2 (1,6)	3 (1,0)
Kortikosteroide n (%)	179 (100,0)	123 (100,0)	302 (100,0)
Vinca-Alkaloide n (%)	14 (7,8)	9 (7,3)	23 (7,6)
Monoklonale Antikörper n (%)	5 (2,8)	1 (0,8)	6 (2,0)
Andere n (%)	23 (12,8)	22 (17,9)	45 (14,9)
Refraktär gegenüber IMiD n (%)	78 (43,6)	58 (47,2)	136 (45,0)
Gegenüber Lenalidomid n (%)	57 (31,8)	42 (34,1)	99 (32,8)
Gegenüber Pomalidomid n (%)	4 (2,2)	4 (3,3)	8 (2,6)
Refraktär gegenüber PI n (%)	56 (31,3)	44 (35,8)	100 (33,1)
Gegenüber Bortezomib n (%)	52 (29,1)	39 (31,7)	91 (30,1)
Gegenüber Ixazomib n (%)	5 (2,8)	8 (6,5)	13 (4,3)
Refraktär gegenüber IMiD und PI			
Gegenüber Lenalidomid und Bortezomib n (%)	35 (19,6)	27 (22,0)	62 (20,5)
Gegenüber Lenalidomid und Ixazomib n (%)	26 (14,5)	19 (15,4)	45 (14,9)
Gegenüber Lenalidomid, Bortezomib und Ixazomib n (%)	3 (1,7)	6 (4,9)	9 (3,0)
	1 (0,6)	3 (2,4)	4 (1,3)
Refraktär gegenüber der letzten Behandlung n (%)	89 (49,7)	73 (59,3)	162 (53,6)
Gegenüber Lenalidomid n (%)	36 (20,1)	31 (25,2)	67 (22,2)
Gegenüber Bortezomib n (%)	32 (17,9)	23 (18,7)	55 (18,2)
Gegenüber Pomalidomid n (%)	4 (2,2)	4 (3,3)	8 (2,6)
Gegenüber Lenalidomid und Bortezomib	5 (2,8)	4 (3,3)	9 (3,0)

Abkürzungen: eCRF: elektronische Patientenakte (electronic case report form); g: Gramm HDAC: Histondeacetylase; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IgA: Immunglobulin A; IgD: Immunglobulin D; IgE: Immunglobulin E; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; IRC: unabhängiges Review-Komitee (independent review committee); IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff; ISS: International Staging System; IU: Internationale Einheit (international unit); Kd: Carfilzomib + Dexamethason, kg: Kilogramm; L: Liter; LDH: Laktatdehydrogenase; max: Maximum; mg: Milligramm;min: Minimum; MM: Multiples Myelom; MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; R-ISS: Revised International Staging System; SD: Standardabweichung (Standard Deviation);

Quelle: Studienbericht (Sanofi 2020a)

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 IKEMA

Bei der Studie IKEMA handelt es sich um eine laufende, randomisierte, zweiarmige, aktiv-kontrollierte, offene, multinationale, multizentrische Phase-III-Studie. Es werden erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben und einen ECOG Performance Status von ≤ 2 aufweisen, untersucht.

Zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse am 07. Februar 2020 waren 302 Patienten in die Studie eingebunden, davon 179 in Gruppe 1 (IKd-Arm) und 123 in Gruppe 2 (Kd-Arm). Hinsichtlich der demografischen sowie krankheitsspezifischen Patientencharakteristika sind die zwei Gruppen gut vergleichbar (Tabelle 4-10). Das mediane Alter der Gesamtpopulation betrug 64,0 Jahre; der mit 56,0 % etwas überwiegende Anteil der Patienten waren Männer. Die mittlere Zeitspanne von Diagnosestellung bis zur Randomisierung betrug 3,32 Jahre (Spanne 0,2 bis 21,3 Jahre). Bei Studieneintritt befanden sich 53,0 % der Patienten im Krankheitsstadium I, weitere 31,1 % im Stadium II und 15,2 % im Stadium III. Bei der Mehrzahl der in die Studie eingeschlossen Patienten wurde zum Zeitpunkt der Diagnose das Multiple Myelom Typ IgG diagnostiziert (67,9 %). Bei knapp einem Viertel (22,8 %) lag bei Diagnose ein Multiples Myelom Typ IgA vor. Eine Beteiligung des Knochenmarks wurde bei Studieneintritt in 97 % der Patienten festgestellt; davon wiesen 18,2 % der Patienten mindestens 50 % an Plasmazellen auf. Insgesamt 6,3 % aller Patienten hatten ein Plasmozytom nach IRC (Independent Review Committee). Alle Patienten (100,0 %) hatten vor ihrer Studienteilnahme eine Vorbehandlung jeglicher Art gegen das Multiple Myelom erhalten. Die mittlere bzw. mediane Anzahl vorheriger Therapieregime betrug 3,2 bzw. 3,0 (d.h. mediane Anzahl vorheriger Anti-Myelom Therapielinien =2) und reichte von einer bis zu elf vorherigen Therapieregimen. Es wurden 44,4 % der Patienten beider Arme bereits im Rahmen einer Therapielinie vorbehandelt, 33,1 % wurden im Rahmen von zwei Therapielinien und 20,9 % im Rahmen von drei Therapielinien behandelt. Insgesamt 185 (61,3%) aller an der Studie teilnehmenden Patienten unterzogen sich im Rahmen der Vortherapie mindestens einer autologen Stammzelltransplantation. Bei 42 Patienten davon wurden mindestens zwei Transplantationen durchgeführt (39 (12,9 %) ausschließlich autolog, 3 (1,7 %) sowohl allogen als auch autolog).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie IKEMA wird vorwiegend in Ländern durchgeführt, die in Hinblick auf ihre Gesellschaftssysteme, Kultur und Ethnologie zu den Ländern der westlichen Welt zählen. Mit

48,0 % kommt knapp die Hälfte aller Studienteilnehmer aus Europa. Etwa zwei Drittel der randomisierten Patienten waren kaukasischer Abstammung (70,9 %). Insgesamt 44,0 % waren weiblichen, 56,0 % männlichen Geschlechts. 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 Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
IKEMA	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei IKEMA 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 2020a).

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 Wirksamkeitsendpunkte 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, statistischem Analyseplan (SAP), Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorhanden.

Vor diesem Hintergrund ist das Verzerrungspotenzial der Studie IKEMA 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 (OS)	**Progressionsfreies Überleben (PFS)**	**Zeit bis zur Progression (TTP)**	**Gesamtansprechrate (ORR)**	**Zeit bis zum ersten Ansprechen (TT1R)**	**MRD-Negativitätsrate**	**EORTC-QLQ-MY20 (Krankheitssymptome, behandlungsbedingte unerwünschte Effekte)**	**EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen / globale Skala für Gesundheit und Lebensqualität)**	**EQ-5D-5L (Beurteilung des Gesundheitsstatus)**	**Unerwünschte Ereignisse (UE)**
IKEMA	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; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PFS: Progressionsfreise Überleben (Progression Free Survival); TTP: Progressionsfreie Zeit (Time to Progresion); TT1R: Zeit bis zum ersten Ansprechen (Time to First Response); UE: Unerwünschte Ereignisse.

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.

4.3.1.3.1.1 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 Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung von OS
IKEMA	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 07.02.2020. 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 Gesamtüberleben (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
IKEMA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft. 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	**IKd**		**Kd**		**IKd vs. Kd**	
	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	31/179 (17,3)	NE	25/123 (20,3)	NE	0,88 [0,52; 1,50] 0,6437	0,6435

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1), R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IKd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1), R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs nicht klassifiziert) nach IRT.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; NE:Nicht berechenbar (not estimable) R-ISS: Revised International Staging System

Quelle: Sanofi 2021a

Die Analyse des Endpunktes OS zeigt einen numerischen Vorteil von IKd gegenüber Kd. Zum Datenschnitt am 07.02.2020 wurde der Median der Gesamtüberlebenszeit noch nicht erreicht. Im IKd-Arm sind bis zu diesem Zeitpunkt (mediane Nachverfolgungszeit von 20,73 Monaten) 31 Todesfälle (17,3 %) und im Kd Arm 25 Todesfälle (20,3 %) zu verzeichnen. Die basierend auf dem Cox-Modell geschätzte HR deutet auf eine Verbesserung des OS zugunsten der Behandlung mit IKd im Vergleich zu Kd hin (HR = 0,88; 95 %-KI [0,52; 1,50]) (Tabelle 4-15).

Die Abbildung 4-1 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS für die ITT-Population. Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven weist auf einen Vorteil von IKd gegenüber Kd in Bezug auf das OS hin, der korrespondierende Log-Rank Test ist jedoch nicht statistisch signifikant (p = 0,6435).

Insgesamt zeigen die Ergebnisse zum OS einen numerischen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens von IKd gegenüber Kd.

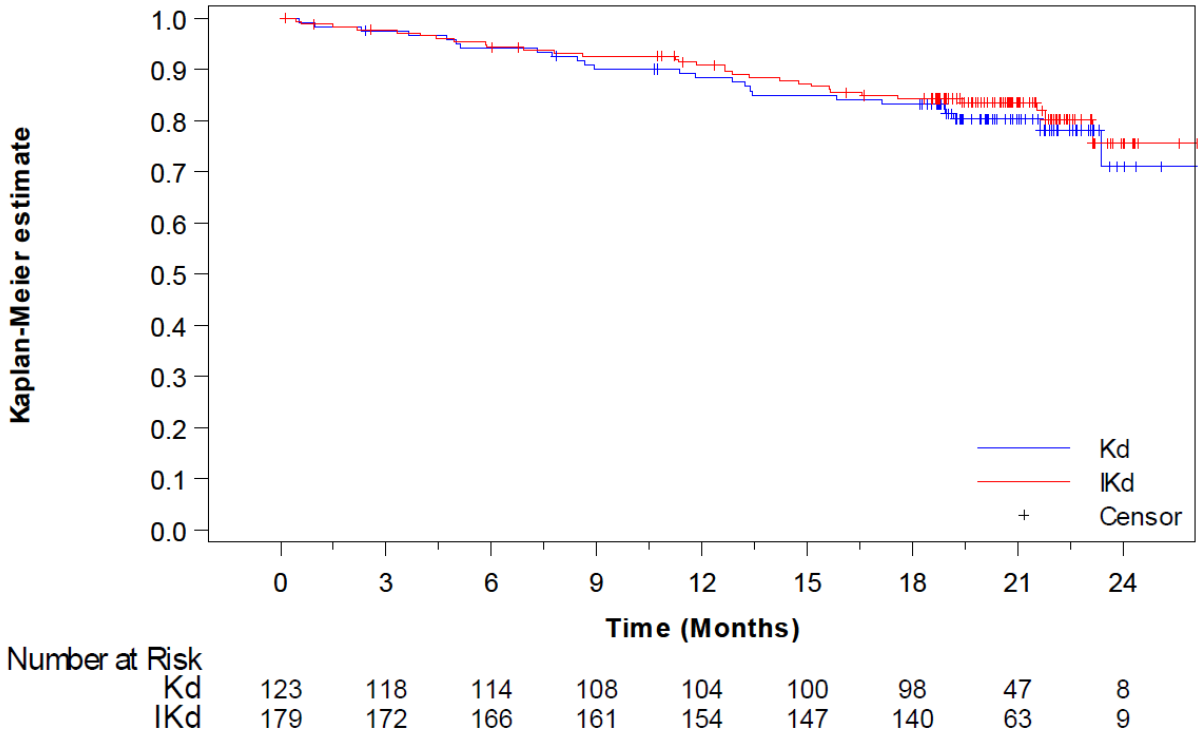


Abbildung 4-1: Kaplan-Meier-Kurven für OS
IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason
Quelle: (Sanofi 2020a)

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 Progressionsfreiem Überleben (PFS)

Studie	Operationalisierung von PFS
IKEMA	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. 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). 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 Untersuchungs-zeitpunkt zensiert. Ein Patient ohne PFS-Ereignis (Tod oder Krankheitsprogression) und ohne valide Krankheitsbeurteilung nach Baseline wurde auf den Tag der Randomisierung zensiert (Tag 1). Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgte auf Basis der IMWG-Kriterien durch ein unabhängiges Prüfkomitee (IRC). Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse (PFS 2) durchgeführt, definiert als Zeitspanne zwischen Zeitpunkt der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression nach Beginn der nachfolgenden Anti-Myelom-Therapie oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat. Bei PFS 2 erfolgte die Beurteilung der Krankheitsprogression auf Basis der IMWG-Kriterien durch den Prüfarzt. Bei der Bewertung durch den Prüfarzt wurde Verschlechterung des Krankheitszustands als Ereignis gezählt. Eine Krankheitsprogression wurde wie folgt definiert: Erhöhung des M-Protein-Anteils um ≥ 25 % verglichen mit dem niedrigsten gemessenen Wert in zwei aufeinanderfolgenden Messungen, wenn die folgenden Kriterien erfüllt sind: o Serum M-Protein (absoluter Anstieg ≥ 0,5 g/dl) o Erhöhung des M-Protein-Anteil im Serum um ≥ 1 g/dl, wenn der Anteil an M-Protein zu Beginn ≥ 5 g/dl war o M-Protein im Urin (absoluter Anstieg ≥ 200 mg/24 h) o Bestätigte 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. 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 07.02.2020. Die Ergebnisdarstellung erfolgt nach der Kaplan-Meier-Methode auf Basis der ITT-Population, welche alle randomisierten Patienten einschließt.

Abkürzungen: cm: Zenitmeter; 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; M-Protein: Monoklonales Protein; PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)

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

Studie	Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IKEMA	PFS (nach IRC)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
IKEMA	PFS 2 (Beurteilung durch Prüfarzt)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft. Die folgenden Kriterien weisen auf ein niedriges Verzerrungspotenzial der Endpunkte PFS (nach IRC) und PFS 2 (Beurteilung durch Prüfarzt) hin:

1) Es ist keine Beeinflussung der Ergebnisse des Endpunkts PFS zu erwarten, da die Bewertung der Progression von einem verblindeten IRC durchgeführt wurde. In Falle von PFS 2 war der Endpunkterheber (Prüfarzt) unverblindet, bewertete den Endpunkt jedoch anhand derselben objektiven und klar definierten Kriterien.

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 die Endpunkte progressionsfreies Überleben sowie progressionsfreies Überleben 2.

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	**IKd**		**Kd**		**IKd vs. Kd**	
	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 (nach IRC)	48/179 (26,8)	NE [NE; NE]	55/123 (44,7)	19,15 [15,77; NE]	0,53 [0,36; 0,79] 0,0016	0,0013
Progressionsfreies Überleben 2 (Beurteilung durch Prüfarzt)	39/179 (21,8)	NE [NE; NE]	35/123 (28,5)	NE [23,10; NE]	0,77 [0,49; 1,23] 0,2749	0,2737

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IKd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-Rank Test stratifiziert nach den Faktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analysepopulation; NE: Nicht berechenbar (not estimable); R-ISS: Revised International Staging System.

Quelle: Sanofi 2021a

Die Analyse des Endpunktes PFS auf Basis der Bewertung durch das verblindete IRC zeigt einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von IKd gegenüber Kd. Der Datenschnitt wurde durchgeführt als 65 % von 159 PFS-Ereignissen erreicht waren. Dies entspricht 103 Ereignissen, von denen 48 (26,8 %) im IKd-Arm und 55 (44,7 %) im Kd Arm auftraten. Das mediane PFS wurde im IKd-Arm der Studie noch nicht erreicht; im Kd-Arm betrug es dagegen 19,15 Monate (95 %-KI [15,77; NE]) (Tabelle 4-18). Die basierend auf dem Cox-Modell geschätzte HR zeigt eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos auf Progression oder Tod zugunsten der Behandlung mit IKd im Vergleich zu Kd. Die Risikoreduktion wird auf 47 % geschätzt (HR = 0,53; 95 %-KI [0,36; 0,79]) (Tabelle 4-18). Somit ergibt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für das PFS zugunsten von IKd.

Bei der Analyse des Endpunktes PFS 2 auf Basis der Bewertung durch den unverblindeten Prüfarzt wurde das mediane PFS 2 in beiden Studienarmen bis zum Datenschnitt noch nicht erreicht Tabelle 4-18. Basierend auf dem Cox-Modell zeigt IKd im Vergleich zu Kd eine numerische Überlegenheit. Die Risikoreduktion wird auf 23 % geschätzt (HR = 0,77; 95 %-KI [0,49; 1,23]). Aufgrund der geringen Anzahl der erneuten Progressionen (Ereignisse) nach Beginn einer weiteren Therapie ist dieser Vorteil noch nicht statistisch signifikant.

Die Abbildung 4-2 und Abbildung 4-3 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS und PFS 2 für die ITT-Population. Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven der Primäranalyse PFS zeigt einen früh einsetzenden und statistisch signifikanten Vorteil von IKd gegenüber Kd.

Insgesamt belegen die Ergebnisse zum PFS nach IRC, dem primären Studienendpunkt, einen deutlichen, und klinisch relevanten Vorteil hinsichtlich der Verzögerung des Voranschreitens der Erkrankung von IKd gegenüber Kd.

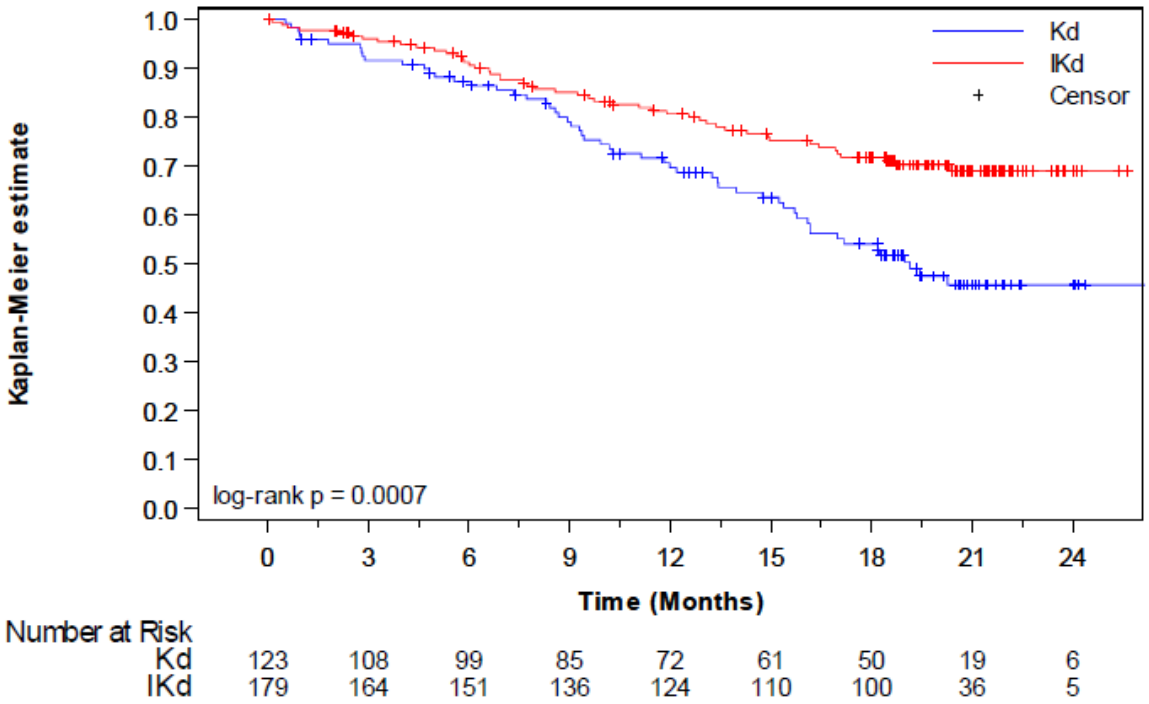


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben (nach IRC)
IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason
Quelle: (Sanofi 2020a)

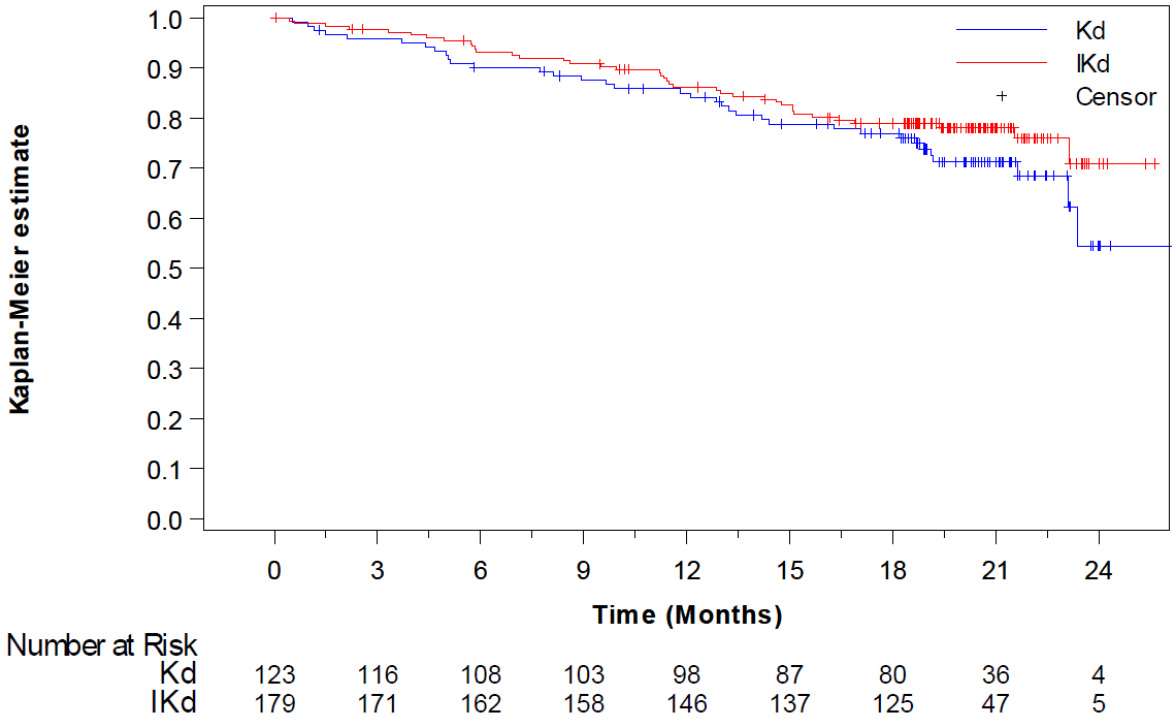


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben 2 (PFS 2) (Beurteilung durch Prüfarzt)

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2020a)

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 Progressionsfreier Zeit (TTP)

Studie	Operationalisierung von TTP
IKEMA	TTP wurde definiert als Zeitspanne zwischen Zeitpunkt der Randomisierung und Zeitpunkt der ersten dokumentierten Progression der Erkrankung. 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). 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 Untersuchungs-zeitpunkt zensiert. Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgte auf Basis der IMWG-Kriterien durch ein unabhängiges Prüfkomitee. Eine Krankheitsprogression wurde hierbei wie folgt definiert: Erhöhung des M-Protein-Anteils um ≥ 25 % verglichen mit dem niedrigsten gemessenen Wert in zwei aufeinanderfolgenden Messungen, wenn die folgenden Kriterien erfüllt sind: • Serum M-Protein (absoluter Anstieg ≥ 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 ≥ 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 Ein Patient ohne Krankheitsprogression und ohne valide Krankheitsbeurteilung nach Baseline wurde auf den Tag der Randomisierung zensiert (Tag 1). 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 07.02.2020. Die Ergebnisdarstellung erfolgt nach der Kaplan-Meier-Methode auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt.

Abkürzungen: cm: Zentimeter, CR: Komplettes Ansprechen (complete response), dl: Deziliter; g: Gramm, h: Stunde, IMWG: International Myeloma Working Group; ITT: Intention-to-treat, mg: Milligramm; 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 Progressionsfreie Zeit (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
TTP	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 Endpunkts zu erwarten, da die Bewertung der Progression vom 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	**IKd**		**Kd**		**IKd vs. Kd**	
	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	40/179 (22,3)	NE [NE; NE]	48/123 (39,0)	20,27 [16,99; NE]	0,50 [0,32; 0,76] 0,0012	0,0009

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1), und R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IKd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1), und R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs nicht klassifiziert) nach IRT.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall, NE: nicht berechenbar (not estimable); R-ISS: Revised International Staging System

Quelle: Sanofi 2021a

Die Analyse des Endpunktes TTP auf Basis der Bewertung durch das verblindete IRC zeigt einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von IKd gegenüber Kd. Übereinstimmend mit dem Endpunkt PFS wurde die mediane TTP im IKd-Arm der Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht; im Kd-Arm betrug sie 20,27 Monate (95 %-KI [16,99; NE]) (Tabelle 4-21). Basierend auf dem Cox-Modell zeigt IKd im Vergleich zu Kd eine statistisch signifikante Verzögerung der Progression. Die Risikoreduktion wird auf 50 % geschätzt (HR = 0,50; 95 %-KI [0,32; 0,76]). Im IKd Arm zeigten weniger Patienten TTP Ereignisse (22,3 % vs. 39,0 %) (Tabelle 4-21). Somit ergibt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die TTP zugunsten von IKd.

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 IKd gegenüber Kd.

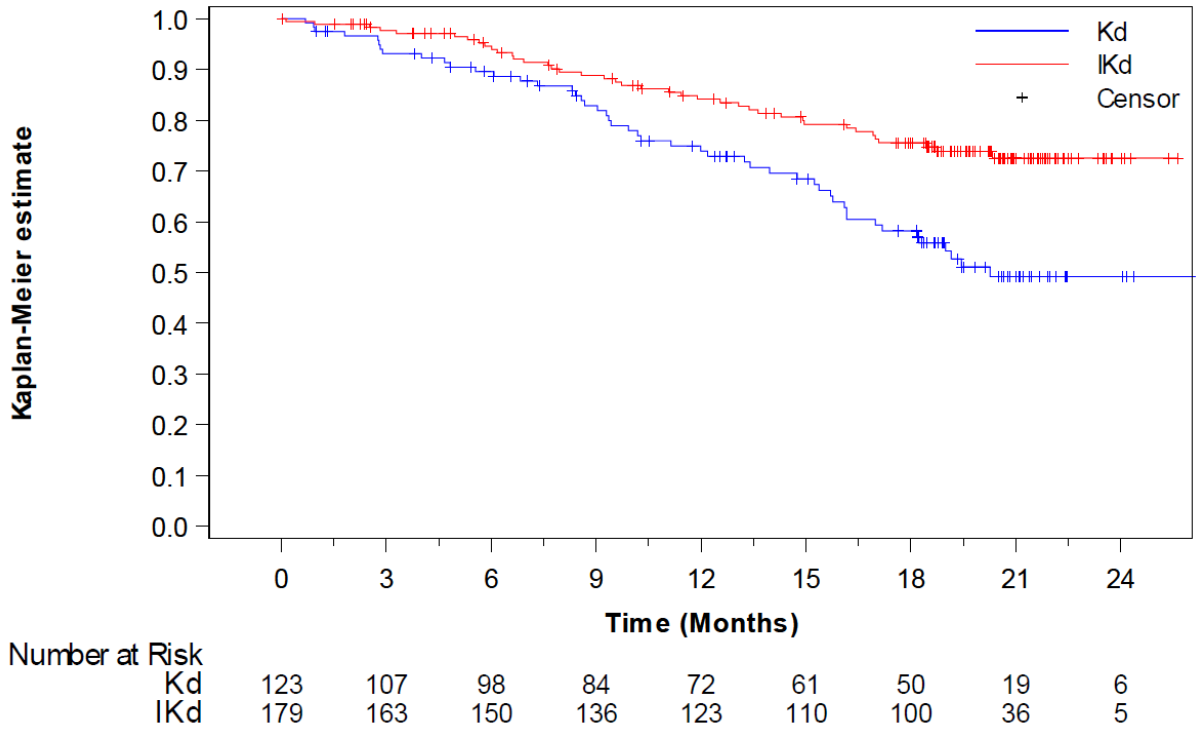


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für TTP
IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason
Quelle: (Sanofi 2020a)

4.3.1.3.1.4 Therapieansprechen

4.3.1.3.1.4.1 Gesamtansprechrate (ORR) - RCT

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Gesamtansprechrate (ORR)

Studie	Operationalisierung von ORR
IKEMA	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. Die Beurteilung der Krankheitsprogression bzw. des Ansprechens erfolgte auf Basis der IMWG-Kriterien durch ein unabhängiges Prüfkomitee. Knochenmarksbiopsien konnten zur Überprüfung von sCR herangezogen werden. sCR, CR, VGPR und PR wurden hierbei wie folgt definiert: • sCR o Negative Immunfixierung des Serums und Urins o Verschwinden von jeglichen Plasmozytomen o < 5 % Plasmazellen im Knochenmark o Ein normales FLC-Verhältnis von 0,26-1,65 o Abwesenheit von klonalen Zellen im Knochenmark durch Immunhistochemie (κ /λ-Verhältnis ≤ 4:1 oder ≤ 1:2 für κ - bzw. λ-Patienten nach Zählung von ≥ 100 Plasmazellen) • CR: Anteil der Patienten mit sCR und CR. o Negative Immunfixierung des Serums und Urins o Verschwinden von jeglichen Plasmozytome o <5 % Plasmazellen im Knochenmark o Ein normales FLC-Verhältnis von 0,26-1,65 • VGPR: Anteil der Patienten mit sCR, CR oder VGPR o Durch Immunfixierung jedoch nicht durch Elektrophorese detektierbares M-Protein in Serum und Urin o ≥ 90 % Reduktion von M-Protein im Serum sowie Senkung des M-Proteinlevels im Urin um < 100 mg/24 h. • PR: PR als bestes Gesamtansprechen (best overall response: BOR), wie vom IRC beurteilt unter Verwendung der IMWG Kriterien. Knochenmarksbiopsien konnten für die Einschätzung von sCR herangezogen werden. Die Entscheidung hierfür lag beim behandelnden Arzt. o ≥ 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 o Falls zu Baseline verfügbar, eine ≥ 50 % Reduktion der Größe der Plasmozytome Zur Einstufung in die unterschiedlichen Ansprechstufen waren jeweils die entsprechende Beurteilung bei zwei konsekutiven Messungen (zum Zeitpunkt der Randomisierung und zum Datum des ersten, durch das IRC bestätigte, Ansprechen) notwendig. Die Analysen beruhen auf dem Datenschnitt zum 07.02.2020. 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.

Abkürzungen: BOR: Bestes Gesamtansprechen (Best Overall response); CR: Komplettes Ansprechen (complete response); FLC: Freie Leichtketten (free light chain); h: Stunden; IMWG: International Multiple Myelom Working Group; IRC: Independet Review Commitee; ITT: Intention-to-treat; mg: Milligramm; M-Protein: Monoklonales Protein; MRD: Minimale Resterkrankung; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrate (overall response rate); PR: Partielles Ansprechen (partial response); RD: Risk Difference; RR: Risk Raio; sCR: stringentes Komplettes Ansprechen (stringent complete response); VGPR: Sehr Gutes Partielles Ansprechen (very good partial response); mg: Milligramm

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
IKEMA	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 vom IRC durchgeführt wurde.

2) Das Ereignisse, das bei der Analyse des ORR berücksichtigt wird - Ansprechen - ist objektiv und klar definiert. Das Ereignis Gesamtansprechrate 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 Gesamtansprechrate.

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	**IKd**	**Kd**	**IKd vs. KD**		
	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]**
sCR	0	0	-	-	-
CR	71/179 (39,7)	34/123 (27,6)	-	-	-
VGPR	59/179 (33,0)	35/123 (28,5)	-	-	-
PR	25/179 (14,0)	33/123 (26,8)	-	-	-
MR	4/179 (2,2)	5/123 (4,1)	-	-	-
Stabile Erkrankung	13/179 (7,3)	6/123 (4,9)	-	-	-
Nicht-progressive Erkrankung	1/179 (0,8)	1/123 (0,6)	-	-	-
Progressive Erkrankung	2/179 (1,1)	3/123 (2,4)	-	-	-
Unbestätigte progressive Erkrankung	0/179 (0,0)	1/123 (0,8)	-	-	-
Nicht evaluierbar (NE)	4/179 (2,2)	5/123 (4,1)	-	-	-
ORR (sCR, CR, VGPR oder PR)[e]	155/179 (86,6)	102/123 (82,9)	1,06 [0,96; 1,16] 0,2374	1,33 [0,69; 2,55] 0,3924	4,59 [-3,38; 12,57] 0,2581

Datenschnitt 07.02.2020

-: 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.

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 (OR), Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) (inklusive 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels PROC GLIMMIX Prozedur und einem Modell mit den Faktoren Behandlung, Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1), R-ISS Stadium (I oder II vs III vs nicht klassifiziert) nach IRC. Eine RR bzw. OR > 1 zeigt einen Vorteil für IKd an. Eine RD > 0 zeigt einen Vorteil für IKd an.

e: Berechnet nach Clopper-Pearson

Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason;; ITT: Intention to treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; MR: Minimales Ansprechen (Minimal Response); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: nicht berechenbar (not estimated); OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrate (Overall response rate); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); RCT: Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; R-ISS: Revised International Staging System, RR: Relatives Risiko; sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response).

Quelle: Sanofi 2021a

Die Analyse des Endpunktes ORR (sCR, CR, VGPR oder PR) basierend auf dem IRC zeigte unter IKd mit 86,6 % eine etwas höhere Ansprechrate als unter Kd mit 82,9 %. Daraus ergab sich sowohl aus einer RR von 1,06 (95 %-KI [0,96; 1,16]) als auch einer OR von 1,33 (95 %-KI [0,69; 2,55]) ein leichter numerischer Vorteil, der jedoch nicht statistisch signifikant war. Zudem zeigte sich für das CR eine deutliche numerische Überlegenheit (höheres Ansprechen) im IKd-Arm mit 39,7 % (71 Patienten) im Vergleich zum Kd-Arm mit 27,6 % (34 Patienten) (Tabelle 4-24).

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 Zeit bis zum ersten Ansprechen (TT1R)

Studie	Operationalisierung von TT1R
IKEMA	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. • 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: • sCR o Negative Immunfixierung des Serums und Urins o Verschwinden von jeglichen Plasmozytomen o < 5 % Plasmazellen im Knochenmark o Ein normales FLC-Verhältnis von 0,26-1,65 o Abwesenheit von klonalen Zellen im Knochenmark durch Immunhistochemie (κ /λ-Verhältnis ≤ 4:1 oder ≤ 1:2 für κ - bzw. λ-Patienten nach Zählung von ≥ 100 Plasmazellen) • CR o Negative Immunfixierung des Serums und Urins o Verschwinden von jeglichen Plasmozytomen o < 5 % Plasmazellen im Knochenmark o Ein normales FLC-Verhältnis von 0,26-1,65 • VGPR o Durch Immunfixierung jedoch nicht durch Elektrophorese detektierbares M-Protein in Serum und Urin o ≥ 90 % Reduktion von M-Protein im Serum sowie Senkung des M-Proteinlevels im Urin um < 100 mg/24 h. • PR o ≥ 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 o Falls zu Baseline verfügbar, eine ≥ 50 % Reduktion der Größe der Plasmozytome Zur Einstufung in die unterschiedlichen Ansprechstufen waren jeweils die entsprechende Beurteilung bei zwei konsekutiven Messungen (zum Zeitpunkt der Randomisierung und zum Datum des ersten, durch das IRC bestätigte, Ansprechen) notwendig. Die Analysen beruhen auf dem Datenschnitt zum 07.02.2020. Die Ergebnisdarstellung erfolgt nach der Kaplan-Meier-Methode auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt.
Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); FLC: Freie Leichtketten (free light chain); h: Stunden; IMWG: Internationale Multiples Myelom Arbeitsgruppe; IRC: Independent Review Commitee; ITT: Intention-to-treat; mg: Milligramm; M-Protein: Monoklonales Protein; ORR: Gesamtansprechrate (Overall response rate); 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); mg: Milligramm	

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.

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
TT1R	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 Ereignisse, 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 Zeit bis zum ersten Ansprechen.

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	**IKd**		**Kd**		**IKd vs. Kd**	
	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	155/179 (86,6)	1,08 [1,05; 1,12]	102/123 (82,9)	1,12 [1,05; 1,18]	1,14 [0,88; 1,46] 0,3135	0,3132

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR > 1 zeigt einen Vorteil für IKd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1), und R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; IKd: Isatuximab +Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; RCT: Randomized Controlled Trial; R-ISS: Revised International Staging System; TT1R: Zeit bis zum ersten Ansprechen (Time to First Response)

Quelle: Sanofi 2021a

Die Analyse des Endpunktes TT1R auf Basis der Bewertung durch das verblindete IRC zeigt einen kleinen numerischen Vorteil von IKd gegenüber Kd. Die mediane TT1R ist im IKd-Arm der Studie mit 1,08 Monaten (95 %-KI [1,05; 1,12]) etwas kürzer als im Kd-Arm mit 1,12 Monaten (95 %-KI [1,05; 1,18]) (Tabelle 4-27). Basierend auf dem Cox-Modell zeigt IKd im Vergleich zu Kd keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Zeit bis zum ersten Ansprechen (HR = 1,14; 95 %-KI [0,88; 1,46]) (Tabelle 4-27).

Die Abbildung 4-5 zeigt die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt TT1R für die ITT-Population.

Insgesamt belegen die Ergebnisse zum TT1R einen kleinen numerischen, aber nicht statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Ansprechen von IKd gegenüber Kd.

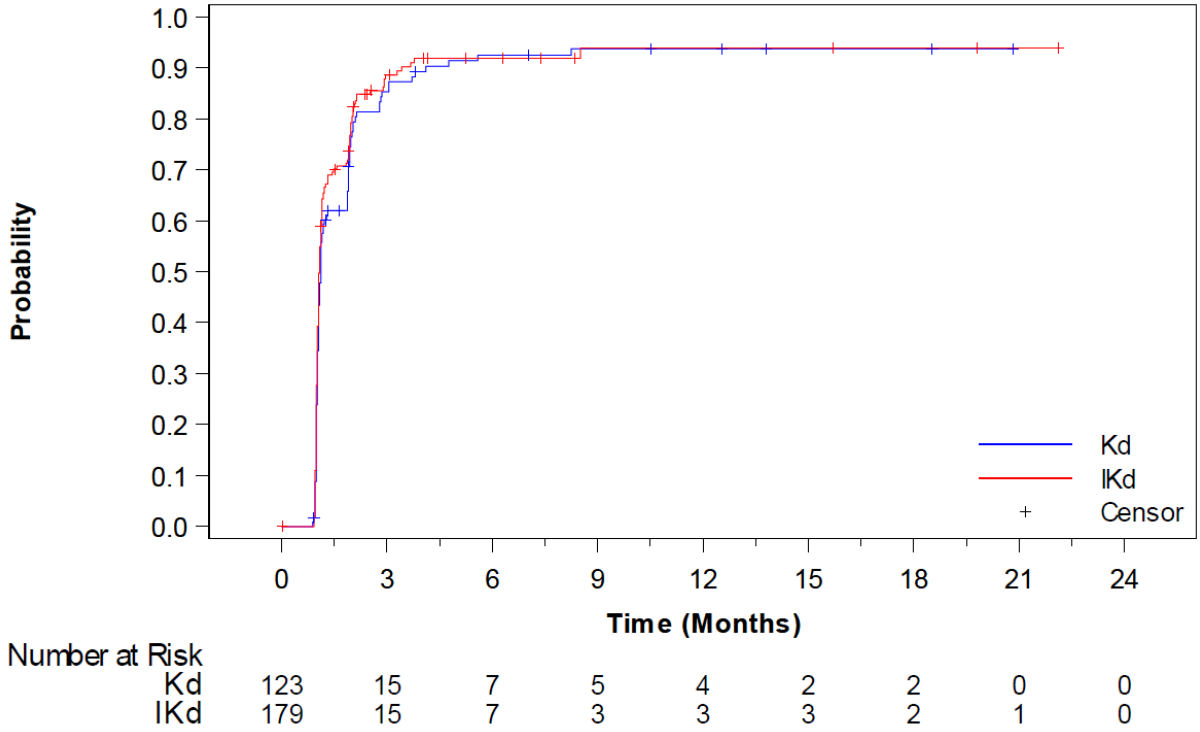


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für TT1R
IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason
Quelle: (Sanofi 2020a)

4.3.1.3.1.4.3 MRD-Negativitätsrate - RCT

Tabelle 4-28: Operationalisierung von MRD-Negativitätsrate (Anteil der Patienten mit negativem MRD-Status)

Studie	Operationalisierung von MRD Negativitätsrate
IKEMA	Definiert als der Anteil der Patienten, für die zu keinem Zeitpunkt nach Beginn der Behandlung innerhalb der Studie eine minimale Resterkrankung nachweisbar ist. Der Schwellenwert für die Negativität ist 10^{-5}. Der MRD-Status gilt als negativ, wenn keine minimale Resterkrankung nachweisbar ist ; sonst gilt der MRD-Status als positiv. Zu Analysezwecken werden Patienten innerhalb der ITT-Population ohne eine MRD-Beurteilung als positiv gewertet. Die Analysen beruhen auf dem Datenschnitt zum 07.02.2020. Die Ergebnisdarstellung erfolgt nach der Clopper-Pearson-Methode auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt. Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse der MRD-Negativitätsrate (Anteil der Patienten mit negativem MRD-Status) auf Basis der Patientenpopulation mit sehr gutem partiellen Ansprechen (very good partial response, VGPR) oder besser durchgeführt. VGPR: Definiert als vom Bewertungskomitee bestätigtes Ansprechen ab Beginn der Behandlung bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten Krankheitsprogression, bis zum Tod, der Initierung einer weiteren Anti-Myelom Behandlung oder bis zum Datenschnitt, je nachdem, was eher eintritt. Schließt alle Patienten mit sCR, CR und VGPR ein. Folgende Subkategorien werden zur Beurteilung von VGPR herangezogen: Biochemisch nachgewiesenes vollständiges Ansprechen (CR) und nahezu CR. • Biochemisch nachgewiesenes CR: Negative Immunofixierung von sowohl im Serum als auch im Urin nachgewiesenen M-Protein, Daten aus Knochenmark fehlen • Nahezu CR: Im Serum und/oder im Urin sind M-Komponenten mittels Immunofixierung nachweisbar, nicht jedoch mittels Elektrophorese. Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse der MRD-Negativitätsrate (Anteil der Patienten mit negativem MRD-Status auf Basis der Patientenpopulation mit sehr gutem partiellen Ansprechen (VGPR) durchgeführt. VGPR: Definiert als vom Bewertungskomitee bestätigtes Ansprechen ab Beginn der Behandlung bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten Krankheitsprogression, bis zum Tod, der Initierung einer weiteren Anti-Myelom Behandlung oder bis zum Datenschnitt, je nachdem, was eher eintritt. Die Sensitvitätsanalysen beruhen auf dem Datenschnitt zum 07.02.2020. Die Ergebnisdarstellung erfolgt nach der Clopper-Pearson-Methode auf Basis der ITT-Population (VGPR oder besser bzw. VGPR), die alle randomisierten Patienten einschließt.
Abkürzungen: CR: vollständiges Ansprechen (Complete Response); ITT: Intention-to-treat; MRD: minimale Resterkrankung (minimal residual disease); M-Protein: Monoklonales Protein sCR: stringentes vollständiges Ansprechen (stringent Complete Response); VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response)	

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt MRD-Negativitätsrate (Anteil der Patienten mit negativem MRD-Status) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IKEMA	MRD-Negativitätsrate (Anteil Patienten mit negativem MRD-Status) nach IRC	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
IKEMA	MRD-Negativitätsrate (Anteil Patienten mit negativem MRD-Status) bei Patienten mit sehr gutem partiellem Ansprechen (VGPR) oder besser nach IRC	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
IKEMA	MRD-Negativitätsrate (Anteil Patienten mit negativem MRD-Status) bei Patienten mit sehr gutem partiellem Ansprechen (VGPR); nach IRC	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 MRD-Negativitätsrate (Anteil Patienten mit negativem MRD-Status) hin:

1) Es ist keine Beeinflussung der Ergebnisse des Endpunkts zu erwarten, da die Bewertung des Status einer minimalen Resterkrankung von einem verblindeten IRC durchgeführt wurde.

2) Das Ereignis, das bei der Analyse der MRD-Negativitätsrate berücksichtigt wird – negativer Status der minimalen Resterkrankung - ist objektiv und klar definiert.

3) Das Ereignis, das bei der Analyse des VGPR berücksichtigt wird - Ansprechen - ist objektiv und klar definiert.

4) Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist auszuschließen, da alle durchgeführten Analysen im statistischen SAP vor Studienbeginn vordefiniert waren.

5) 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 MRD-Negativitätsrate.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Anteil Patienten mit MRD-Negativitätsrate 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: Ergebnisse für MRD-Negativitätsrate (Anteil Patienten mit negativem MRD-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**IKd**	**Kd**	**IKd vs. Kd**		
	n[a]/N[b] (%[c])	**n[a]/N[b] (%[c])**	**RR [95 %-KI][d] p-Wert**	**Odds Ratio [95 %-KI][d] p-Wert**	**Risk difference [95 %-KI][d] p-Wert**
MRD-Negativitätsrate (Anteil Patienten mit negativem MRD-Status) nach IRC	53/179 (29,6)	16/123 (13,0)	2,27 [1,37; 3,77] 0,0016	2,87 [1,53; 5,36] 0,0011	15,19 [5,87; 24,51] 0,0015
MRD-Negativitätsrate (Anteil Patienten mit negativem MRD-Status) bei Patienten mit sehr gutem partiellem Ansprechen (VGPR) oder besser nach IRC	53/130 (40,8)	14/69 (20,3)	2,00 [1,20; 3,33] 0,0082	2,68 [1,34; 5,37] 0,0056	19,25 [6,03; 32,48] 0,0045
MRD-Negativitätsrate (Anteil Patienten mit negativem MRD-Status) bei Patienten mit sehr gutem partiellem Ansprechen (VGPR) nach IRC	17/59 (28,8)	1/35 (2,9)	9,78 [1,33; 72,01] 0,0256	13,90 [1,69; 114,19] 0,0149	28,35 [9,82; 46,87] 0,0031

Datenschnitt: 07.02.2020

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis

b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population bzw. VGPR oder besser bzw. VGPR)

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: Schätzwert, KI und p-Wert wurden nach dem PROC GLIMMIX Verfahren berechnet und stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Behandlungslinien (1 vs. > 1) und R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT. Eine RR bzw. OR > 1 zeigt einen Vorteil für IKd an. Eine RD > 0 zeigt einen Vorteil für IKd an.

Endpunkt	IKd	Kd	IKd vs. Kd		
	n[a]/N[b] (%[c])	n[a]/N[b] (%[c])	RR [95 %-KI][d] p-Wert	Odds Ratio [95 %-KI][d] p-Wert	Risk difference [95 %-KI][d] p-Wert
Abkürzungen: IKd: Isatuximab +Carfilzomib + Dexamethason; IRC: Independent Review Committee; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall, MRD: Minimale Resterkrankung (minimal residual disease), n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio, , R-ISS: Revised International Staging System, RCT: Randomized Controlled Trial; RD: Risk Difference, RR: Risk Ratio, VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen (very good partial response) Quelle: Sanofi 2021a					

Die Analyse des Endpunktes MRD-Negativitätsrate (Anteil Patienten mit negativem MRD-Status) auf Basis der Bewertung durch das verblindete IRC zeigt einen klinisch relevanten Vorteil von IKd gegenüber Kd. Der Anteil der Patienten mit negativem MRD-Status ist im IKd-Arm der IKEMA-Studie mit 29,6 % (53 Patienten) mehr als doppelt so hoch wie im Kd-Arm mit 13,0 % (16 Patienten) (Tabelle 4-30). Sowohl die RR als auch die OR zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil für IKd im Vergleich zu Kd in Bezug auf den Anteil Patienten mit einem negativen MRD-Status (RR = 2,27; 95 %-KI [1,37; 3,77] und OR = 2,87; 95 %-KI [1,53; 5,36]) (Tabelle 4-30).

Die Analyse des Anteils an Patienten mit negativem MRD-Status aus der Patientenpopulation mit VGPR oder besser auf Basis der Bewertung durch das verblindete IRC zeigt einen bedeutsamen und klinisch relevanten Vorteil von IKd gegenüber Kd. In dieser Population ist der Anteil Patienten mit negativen MRD-Status im IKd-Arm der Studie mit 40,8 % (53 Patienten) deutlich höher als im Kd-Arm mit 20,3 % (14 Patienten) (Tabelle 4-30). Sowohl die RR als auch die OR zeigen einen Vorteil von IKd gegenüber Kd in Bezug auf den Anteil Patienten mit negativem MRD-Status aus der Population mit VGPR oder besser (RR = 2,00; 95 %-KI [1,20; 3,33] und OR = 2,68; 95 %-KI [1,34; 5,37]) (Tabelle 4-30). Damit werden die Ergebnisse der Primäranalyse gestützt.

Die Analyse des Anteils an Patienten mit negativem MRD-Status aus der Population mit VGPR auf Basis der Bewertung durch das verblindete IRC zeigt einen bedeutsamen und klinisch relevanten Vorteil von IKd gegenüber Kd. Der Anteil Patienten mit negativem MRD-Status aus dieser Population ist im IKd-Arm der Studie mit 28,8 % (17 Patienten) deutlich höher als im Kd-Arm mit 2,9 % (1 Patient) (Tabelle 4-36). Sowohl die RR als auch die OR zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil für IKd im Vergleich zu Kd in Bezug auf den Anteil Patienten mit negativem MRD-Status (RR = 9,78; 95 %-KI [1,33; 72,01] und OR = 13,90; 95 %-KI [1,69; 114,19]) (Tabelle 4-36). Damit werden die Ergebnisse der Primäranalyse und der ersten Sensitivitätsanalyse gestützt.

Insgesamt belegen die Ergebnisse zum Endpunkt MRD-Negativitätsrate einen deutlichen, statistisch signifikanten und patientenrelevanten Vorteil von IKd gegenüber Kd.

4.3.1.3.1.5 EORTC-QLC-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 4-31: Operationalisierung von EORTC-QLC-C30 (Symptomskalen)

Studie	Operationalisierung von EORTC-QLC-C30 (Symptomskalen)
IKEMA	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. **Domäne EORTC QLQ-C30 Symptomskalen** 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 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. 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 Zensierung 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 um mindestens 10 Punkte, Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um mindestens 10 Punkte, Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung, 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 Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT, Zyklus, Interaktion zwischen Behandlung und Zyklus, sowie Interaktion zwischen vorherigen Therapielinien (1/ > 1) und R-ISS Stadium. 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, R-ISS: Revised International Staging System	

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.

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
IKEMA	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 76,6 % für den IKd- und 78,5 % für den Kd-Arm war die Rücklaufquote zum Therapieende 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 4-33: 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]**			
	IKd		Kd		IKd		Kd	
Anzahl der Patienten der Analyse-Population (N)	179		123		179		123	
	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	177	166 (93,8)	122	113 (92,6)	179	166 (92,7)	123	113 (91,9)
Zyklus 2	173	156 (90,2)	114	107 (93,9)	173	156 (90,2)	115	107 (93,0)
Zyklus 3	170	161 (94,7)	112	108 (96,4)	170	161 (94,7)	112	108 (96,4)
Zyklus 4	164	158 (96,3)	110	109 (99,1)	164	158 (96,3)	110	109 (99,1)
Zyklus 5	161	155 (96,3)	104	104 (100,0)	161	155 (96,3)	104	104 (100,0)
Zyklus 6	155	151 (97,4)	100	95 (95,0)	155	151 (97,4)	100	95 (95,0)
Zyklus 7	150	147 (98,0)	94	93 (98,9)	150	147 (98,0)	95	93 (97,9)
Zyklus 8	145	141 (97,2)	91	90 (98,9)	146	141 (96,6)	92	90 (97,8)
Zyklus 9	139	134 (96,4)	88	84 (95,5)	140	134 (95,7)	88	84 (95,5)
Zyklus 10	133	130 (97,7)	83	80 (96,4)	134	130 (97,0)	84	80 (95,2)
Zyklus 11	129	127 (98,5)	78	77 (98,7)	130	127 (97,7)	78	77 (98,7)
Zyklus 12	126	125 (99,2)	71	71 (100,0)	128	125 (97,7)	72	71 (98,6)
Zyklus 13	121	118 (97,5)	67	65 (97,0)	123	118 (95,9)	68	65 (95,6)
Zyklus 14	117	117 (100,0)	65	65 (100,0)	119	117 (98,3)	67	65 (97,0)

Endpunkt	**Rücklaufquoten Population unter Behandlung[a]**				**Rücklaufquoten ITT-Population[b]**			
	IKd		Kd		IKd		Kd	
Zyklus 15	112	109 (97,3)	61	62 (101,6)	113	109 (96,5)	62	62 (100,0)
Zyklus 16	109	107 (98,2)	57	55 (96,5)	109	107 (98,2)	57	55 (96,5)
Zyklus 17	105	104 (99,1)	53	51 (96,2)	105	104 (99,1)	53	51 (96,2)
Zyklus 18	102	97 (95,1)	48	49 (102,1)	102	97 (95,1)	50	49 (98,0)
Zyklus 19	94	92 (97,9)	43	45 (104,7)	98	92 (93,9)	46	45 (97,8)
Zyklus 20	82	91 (111,0)	32	37 (115,6)	97	91 (93,8)	40	37 (92,5)
Zyklus 21	59	76 (128,8)	24	30 (125,0)	92	76 (82,6)	35	30 (85,7)
Zyklus 22	39	56 (143,6)	19	21 (110,5)	80	56 (70,0)	32	21 (65,6)
Zyklus 23	25	38 (152,0)	10	17 (170,0)	64	38 (59,4)	27	17 (63,0)
Zyklus 24	17	23 (135,3)	7	10 (142,9)	44	23 (52,3)	21	10 (47,6)
Zyklus 25	6	17 (283,3)	5	6 (120,0)	31	17 (54,8)	12	6 (50,0)
Therapieende	75	59 (78,7)	79	62 (78,5)	77	59 (76,6)	79	62 (78,5)

Datenschnitt: 07.02.2020

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; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population

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 07. Februar 2020 Ergebnisse zu Therapieende von 76,6 % der Patienten der ITT-Population im IKd Arm und 78,5 % der Patienten der ITT-Population im Kd-Arm verfügbar. Bis einschließlich Zyklus 21 lagen die Rücklaufquoten in beiden Behandlungsarmen bei durchgängig über 82 %. Bei denjenigen Patienten, die zu den entsprechenden Erhebungszeitpunkten unter Behandlung waren, umfasste die Rücklaufquote der Fragebögen an Therapieende 78,7 % im IKd-Arm und 78,5 % im Kd-Arm (Tabelle 4-33).

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

Endpunkt	**IKd**		**Kd**		**IKd vs. Kd**	
	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]**
Fatigue	126/179 (70,4)	3,75 [2,79; 4,67]	81/123 (65,9)	4,83 [2,83; 7,49]	1,22 [0,92; 1,62] 0,1678	0,1671
Übelkeit und Erbrechen	89/179 (49,7)	18,60 [12,03; NE]	50/123 (40,7)	NE [10,48; NE]	1,20 [0,85; 1,70] 0,3106	0,3099
Schmerzen	106/179 (59,2)	7,62 [3,81; 12,19]	66/123 (53,7)	16,16 [4,90; 21,29]	1,26 [0,92; 1,72] 0,1450	0,1441
Dyspnoe	116/179 (64,8)	5,22 [3,71; 8,35]	71/123 (57,7)	5,82 [3,94; 12,91]	1,16 [0,86; 1,56] 0,3389	0,3384
Schlafstörungen	106/179 (59,2)	7,43 [4,67; 12,39]	71/123 (57,7)	8,44 [5,65; 15,24]	1,09 [0,80; 1,48] 0,5826	0,5825
Appetitverlust	92/179 (51,4)	14,32 [10,15; NE]	55/123 (44,7)	21,29 [12,26; NE]	1,18 [0,85; 1,66] 0,3225	0,3220
Obstipation	76/179 (42,5)	NE [14,16; NE]	48/123 (39,0)	NE [16,99; NE]	1,12 [0,78; 1,61] 0,5368	0,5366
Diarrhö	99/179 (55,3)	11,07 [6,54; 17,28]	54/123 (43,9)	NE [9,50; NE]	1,33 [0,95; 1,86] 0,0914	0,0903
Finanzielle Schwierigkeiten	78/179 (43,6)	NE [14,06; NE]	52/123 (42,3)	NE [11,17; NE]	0,96 [0,68; 1,37] 0,8386	0,8392

Datenschnitt: 07.02.2020

Niedrigere Werte bedeuten bessere Lebensqualität.

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis

b: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. Die last observation carried forward (LOCF) Methode wurde angewendet, um fehlende Daten zu ersetzen.

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: Hazard Ratio (IKd/Kd, inkl. 95 %-KI inkl. p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Faktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS Stadium (I oder II vs III vs nicht klassifiziert) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IKd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall, LOCF: last observation carried forward; MCID: Minimally Clinically Important

Difference; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar), R-ISS: Revised International Staging System; 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 07. Februar 2020 wurde für keinen Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen.

Der Punktschätzer liegt für alle Parameter, bis auf den Parameter Finanzielle Schwierigkeiten, zugunsten der Zweifachkombination Kd.

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

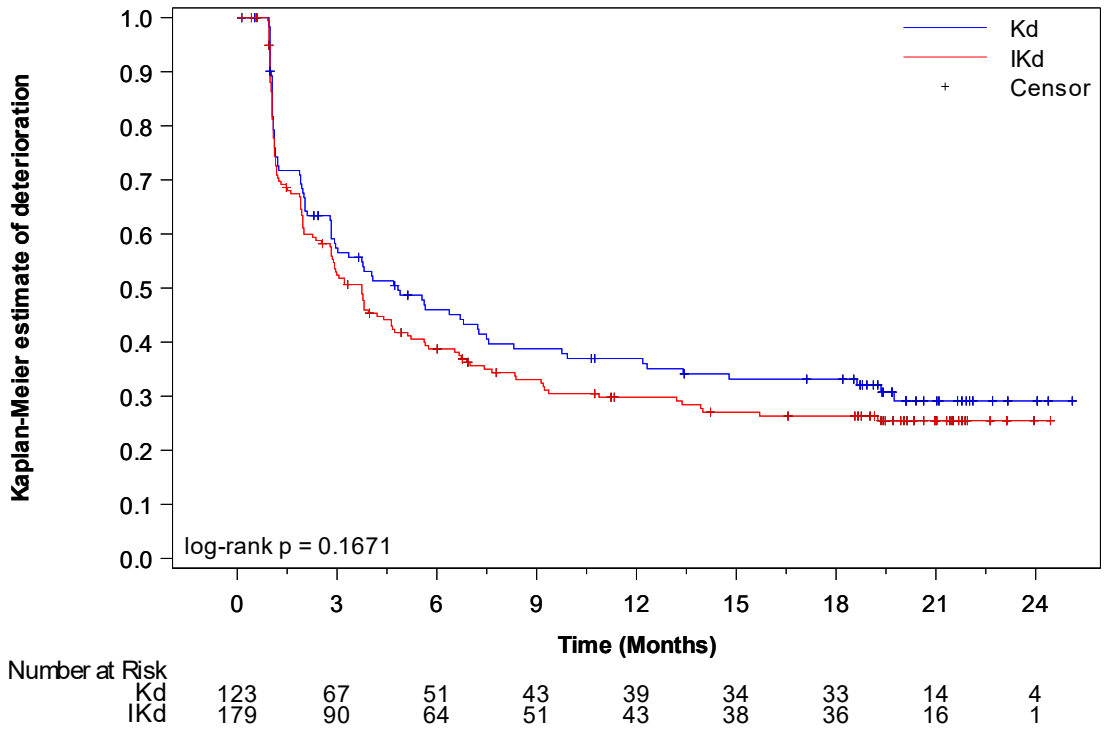


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Fatigue

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

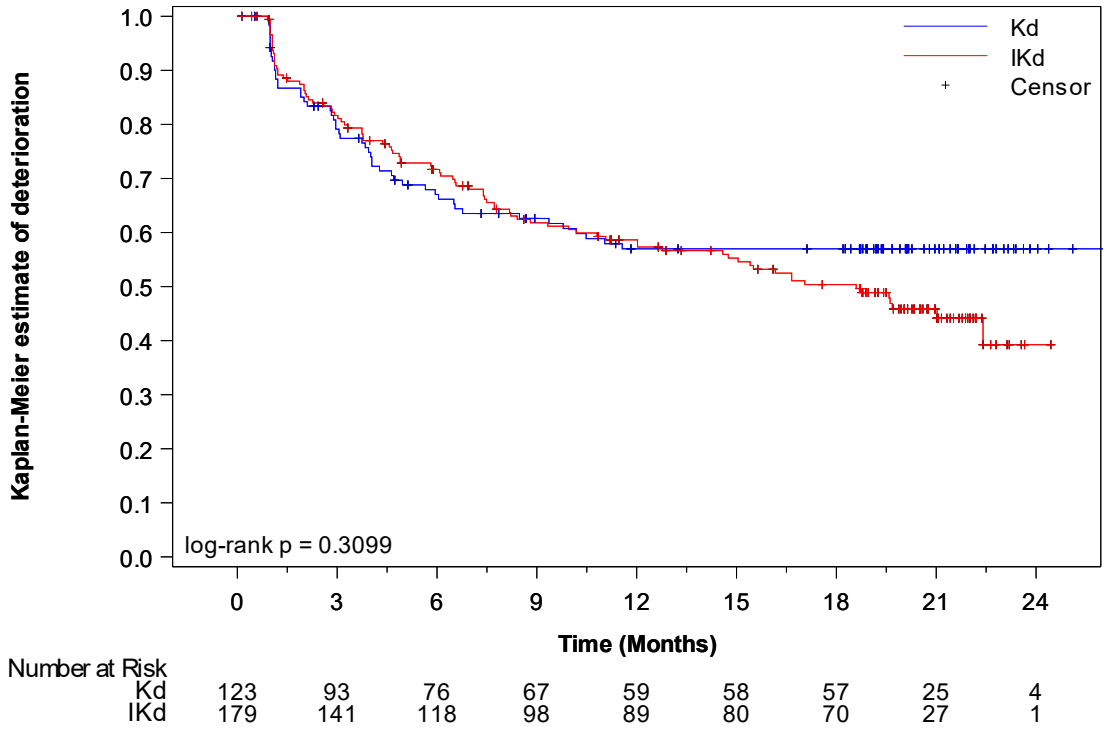


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

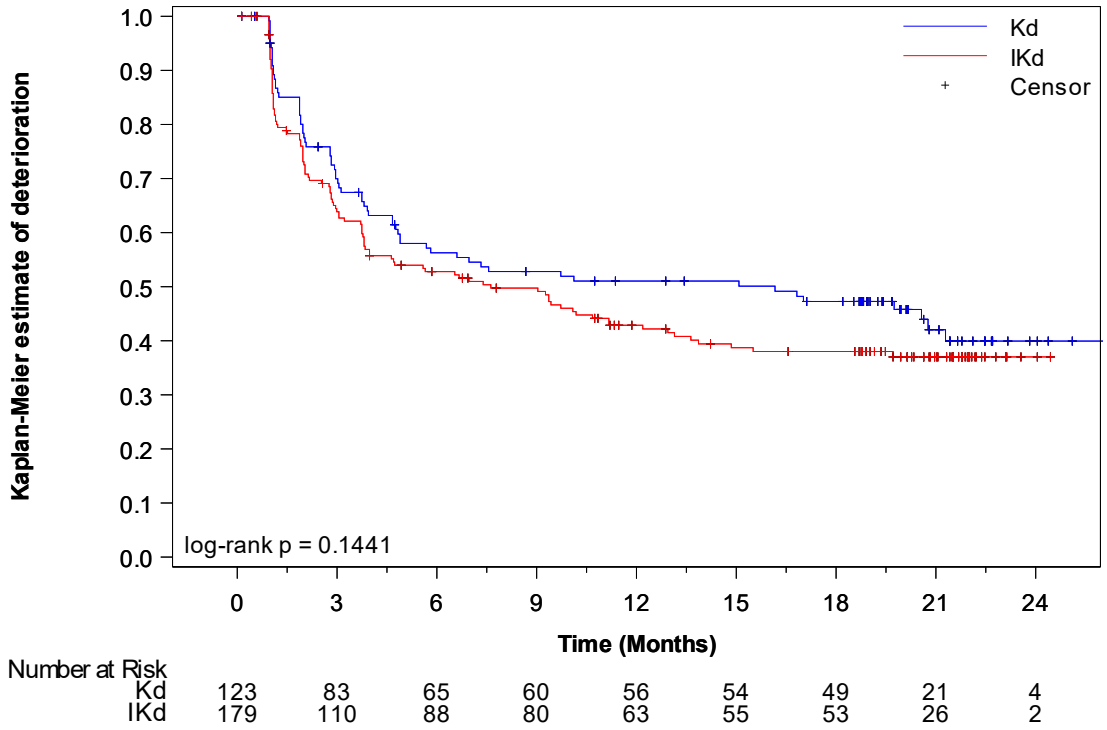


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Schmerzen

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

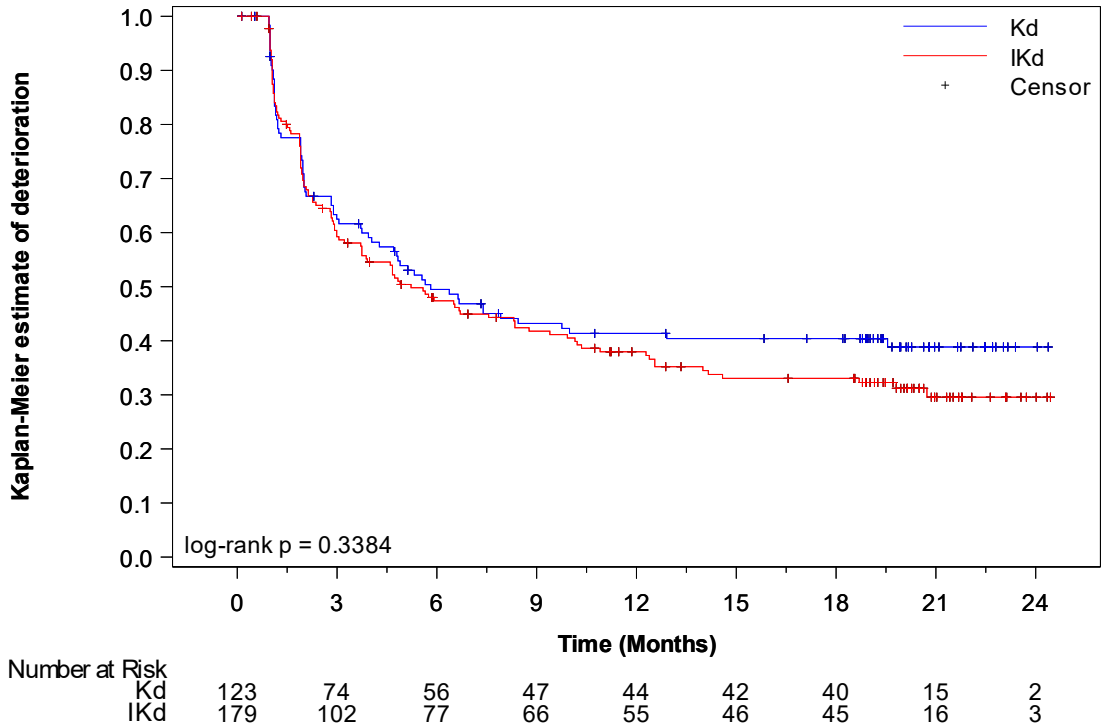


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

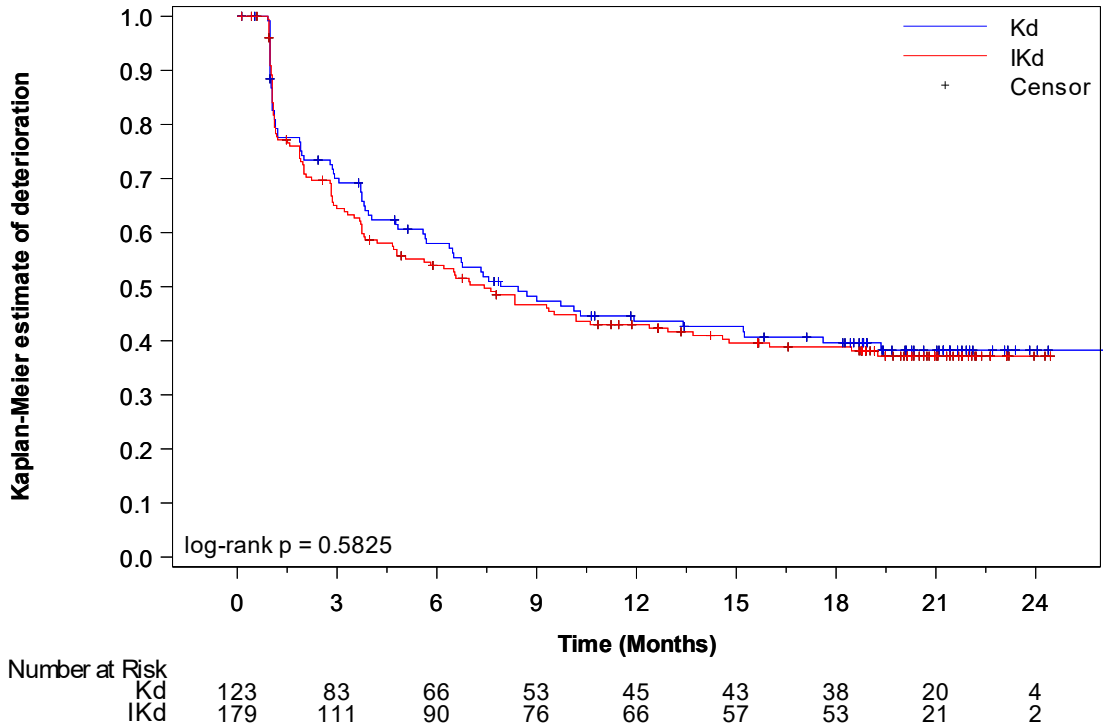


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Schlafstörungen

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

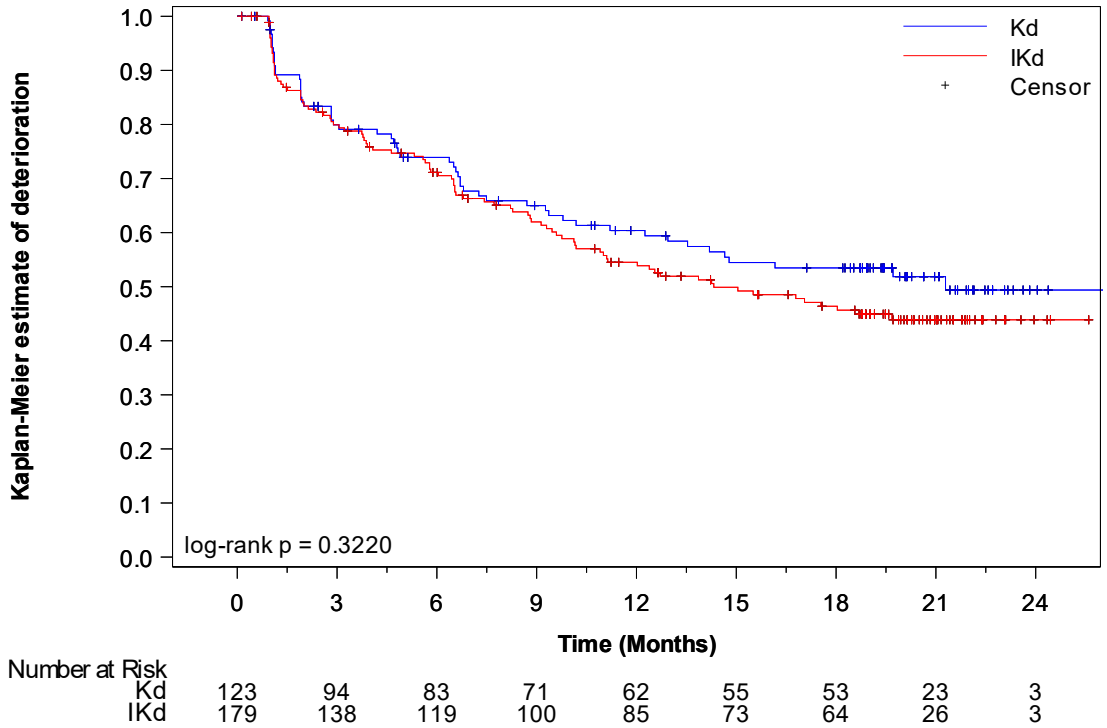


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

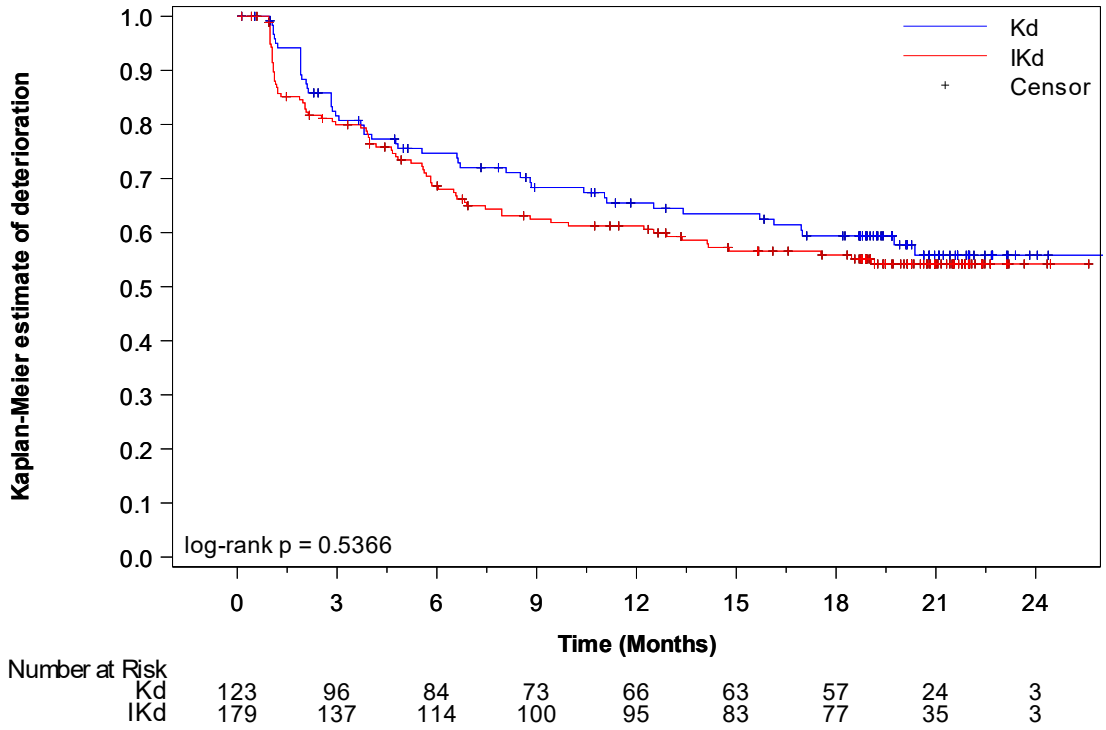


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Obstipation

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

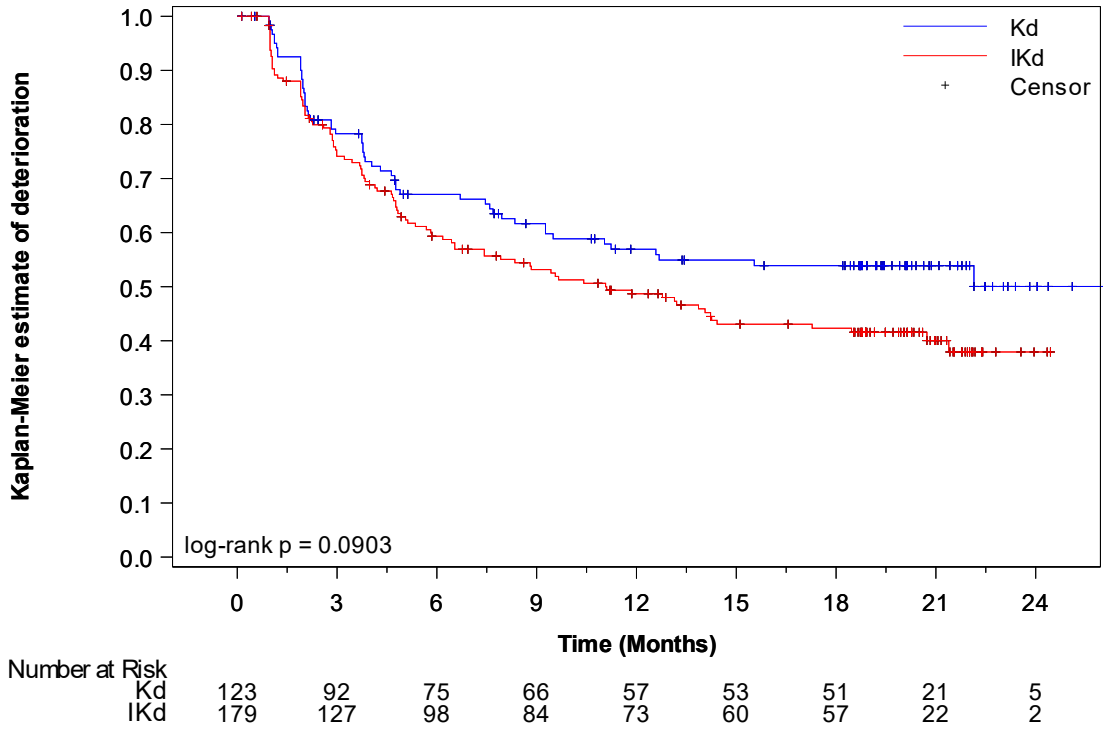


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

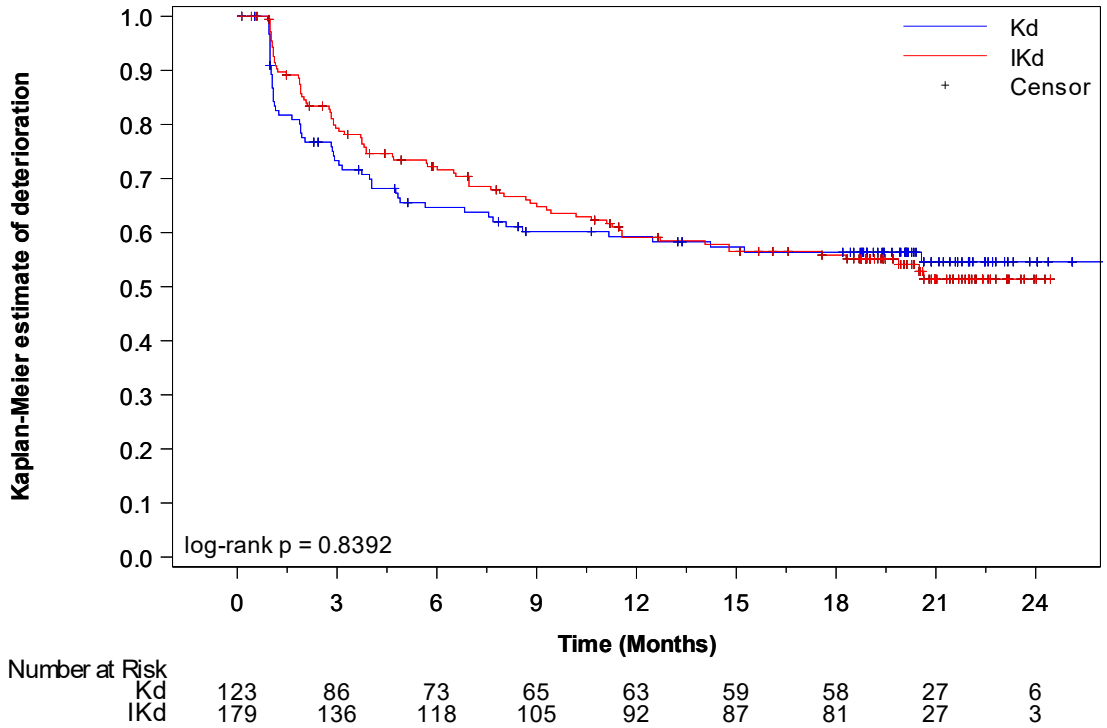


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten
IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason
Quelle: Sanofi 2021a

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte)

Endpunkt	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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]
Fatigue	69/179 (38,5)	NE [20,70; NE]	47/123 (38,2)	NE [20,60; NE]	1,03 [0,71; 1,49] 0,8910	0,8908
Übelkeit und Erbrechen	22/179 (12,3)	NE [NE; NE]	19/123 (15,4)	NE [NE; NE]	0,75 [0,41; 1,39] 0,3642	0,3626
Schmerzen	56/179 (31,3)	23,72 [22,60; NE]	34/123 (27,6)	NE [23,06; NE]	1,17 [0,76; 1,80] 0,4654	0,4649
Dyspnoe	51/179 (28,5)	NE [NE; NE]	38/123 (30,9)	24,02 [21,68; NE]	0,89 [0,58; 1,36] 0,5870	0,5868

Endpunkt	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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]
Schlafstörungen	40/179 (22,3)	NE [NE; NE]	29/123 (23,6)	NE [NE; NE]	0,96 [0,59; 1,55] 0,8573	0,8578
Appetitverlust	36/179 (20,1)	NE [NE; NE]	22/123 (17,9)	NE [NE; NE]	1,10 [0,65; 1,87] 0,7270	0,7269
Obstipation	24/179 (13,4)	NE [NE; NE]	15/123 (12,2)	NE [NE; NE]	1,05 [0,55; 2,01] 0,8787	0,8780
Diarrhö	18/179 (10,1)	NE [NE; NE]	18/123 (14,6)	26,35 [26,35; NE]	0,68 [0,35; 1,33] 0,2615	0,2587
Finanzielle Schwierigkeiten	26/179 (14,5)	NE [NE; NE]	21/123 (17,1)	NE [NE; NE]	0,83 [0,47; 1,48] 0,5328	0,5322

Datenschnitt: 07.02.2020

Niedrigere Werte bedeuten bessere Lebensqualität.

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis

b: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. Die last observation carried forward (LOCF) Methode wurde angewendet, um fehlende Daten zu ersetzen.

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: Hazard Ratio (IKd/Kd, inkl. 95 %-KI inkl. p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IKd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall, LOCF: last observation carried forward; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar), R-ISS: Revised International Staging System; 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 Symptome zum Datenschnitt 07. Februar 2020 wurde für keinen Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen.

Der Punktschätzer liegt für die Parameter Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Diarrhö und Finanzielle Schwierigkeiten zugunsten der Dreifachkombination IKd und für die

Parameter Fatigue, Schmerzen, Appetitverlust und Obstipation zugunsten der Zweifachkombination Kd.

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

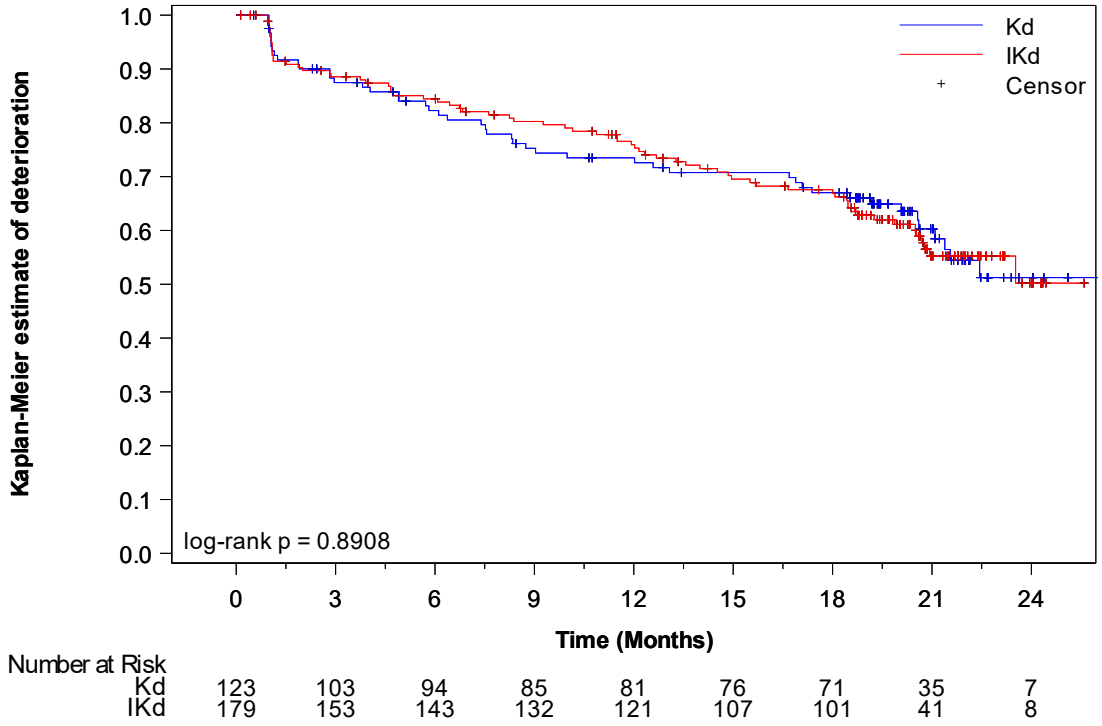


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Fatigue

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

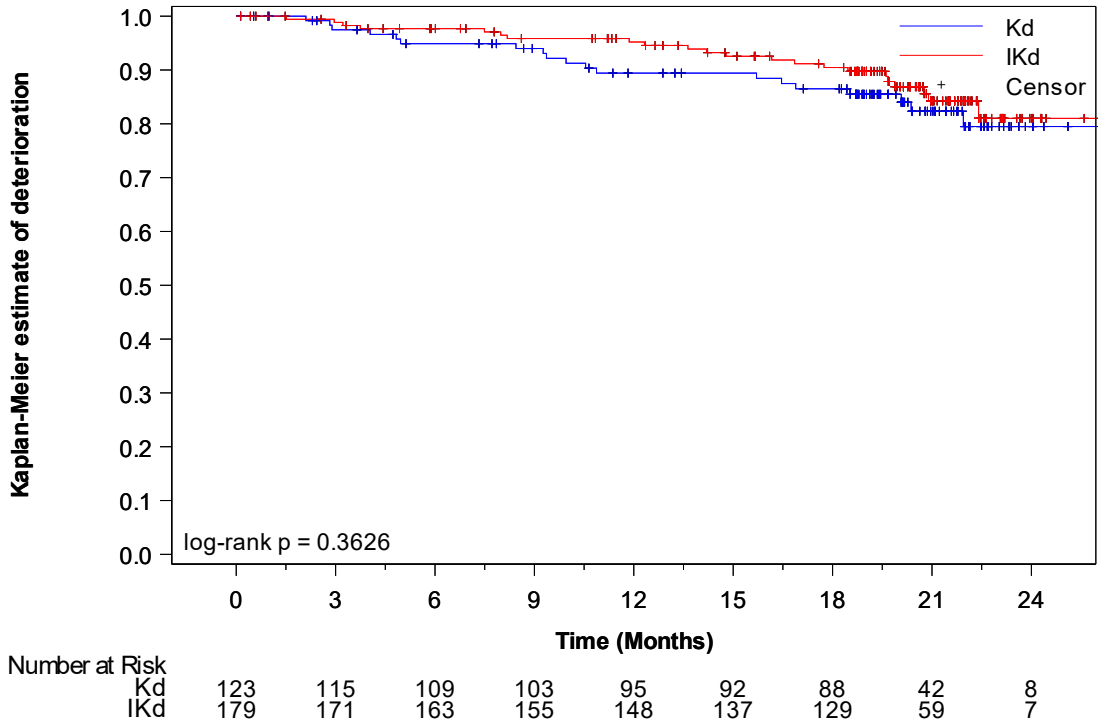


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

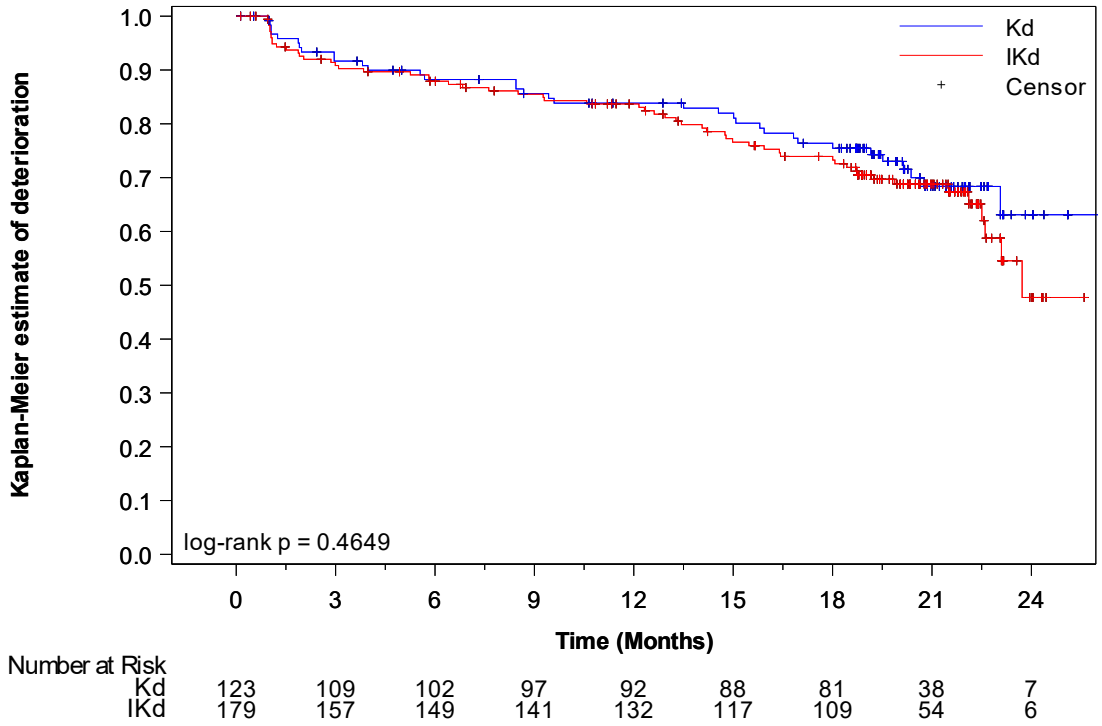


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Schmerzen

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

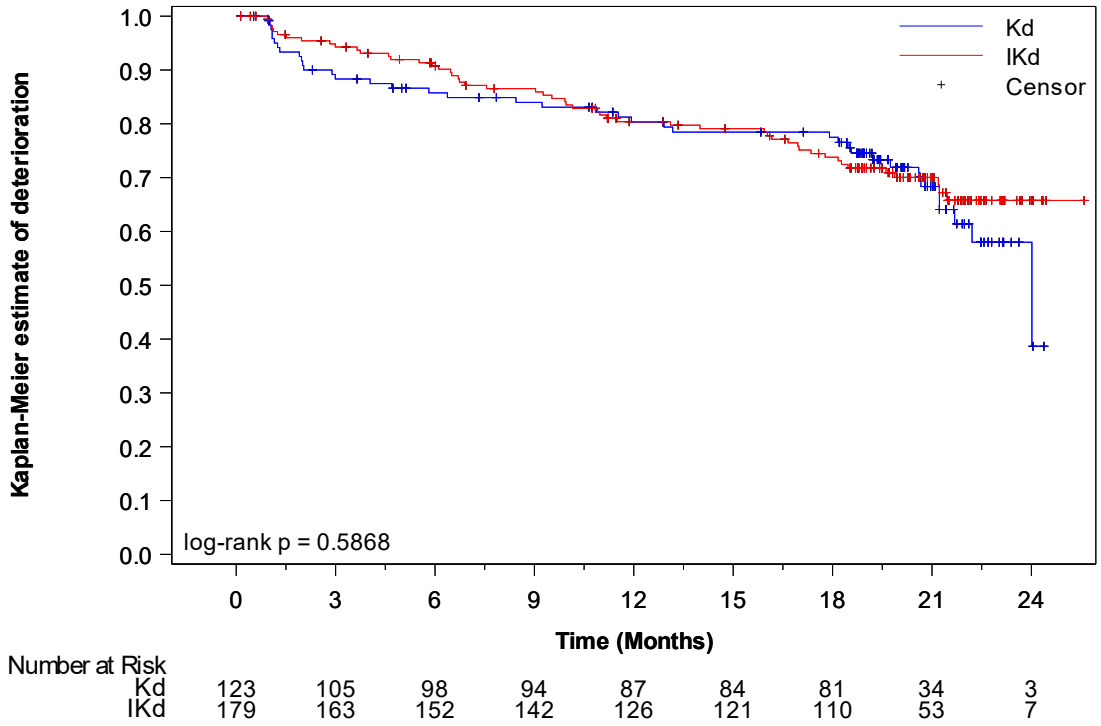


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

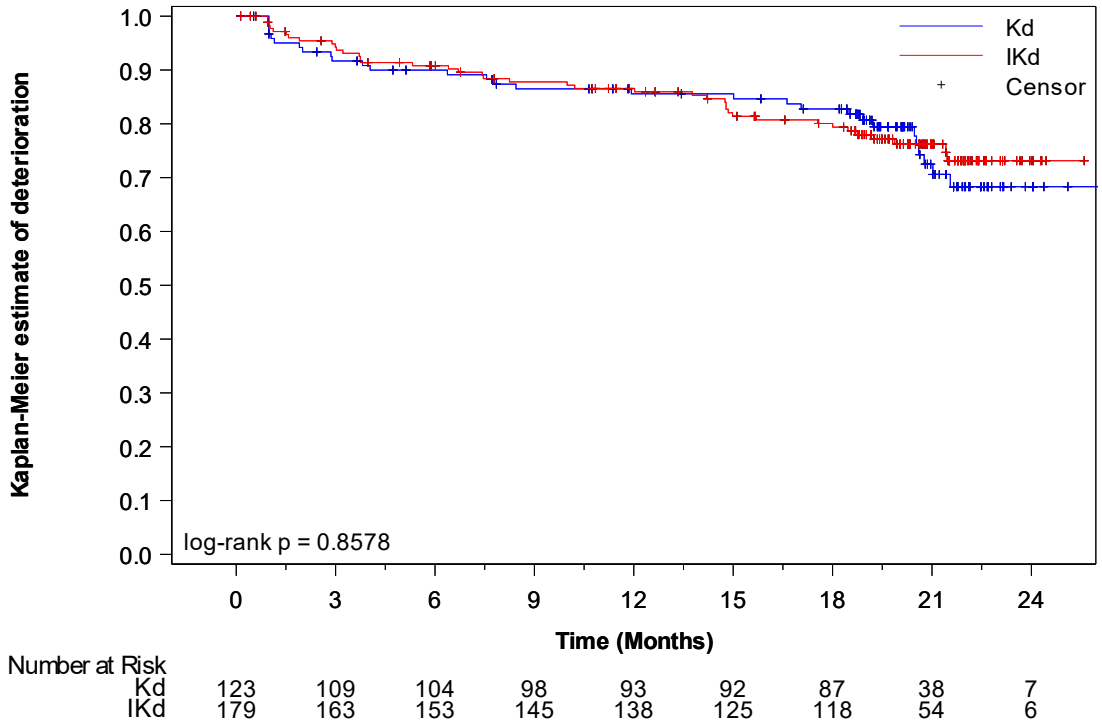


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Schlafstörungen

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

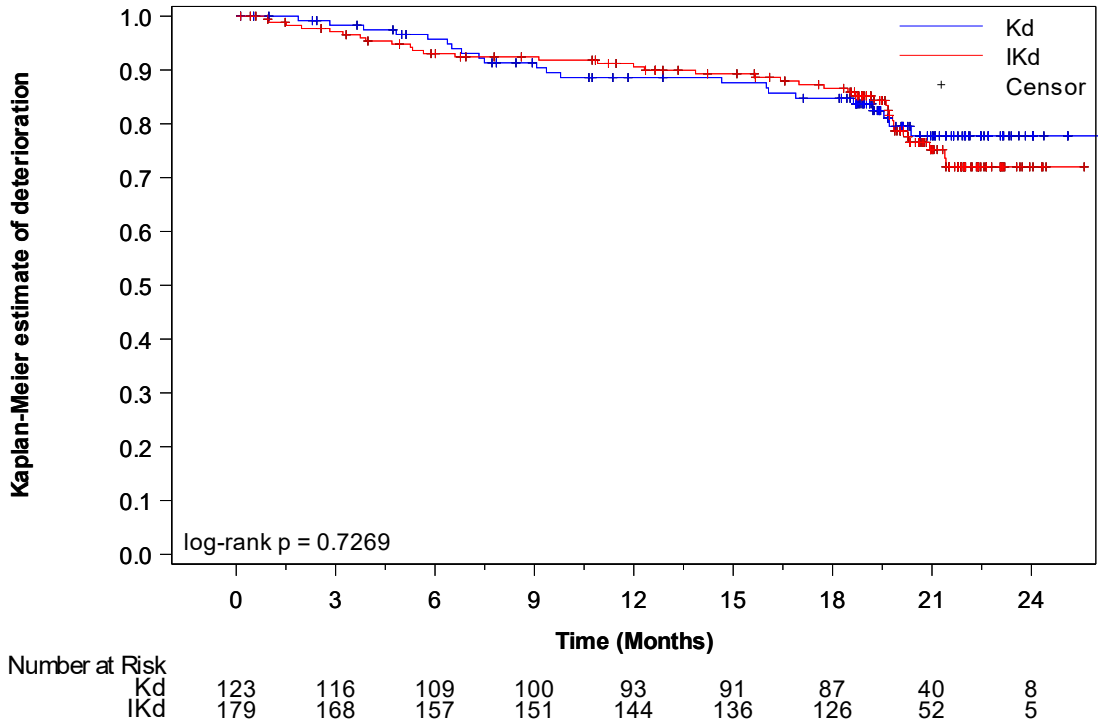


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

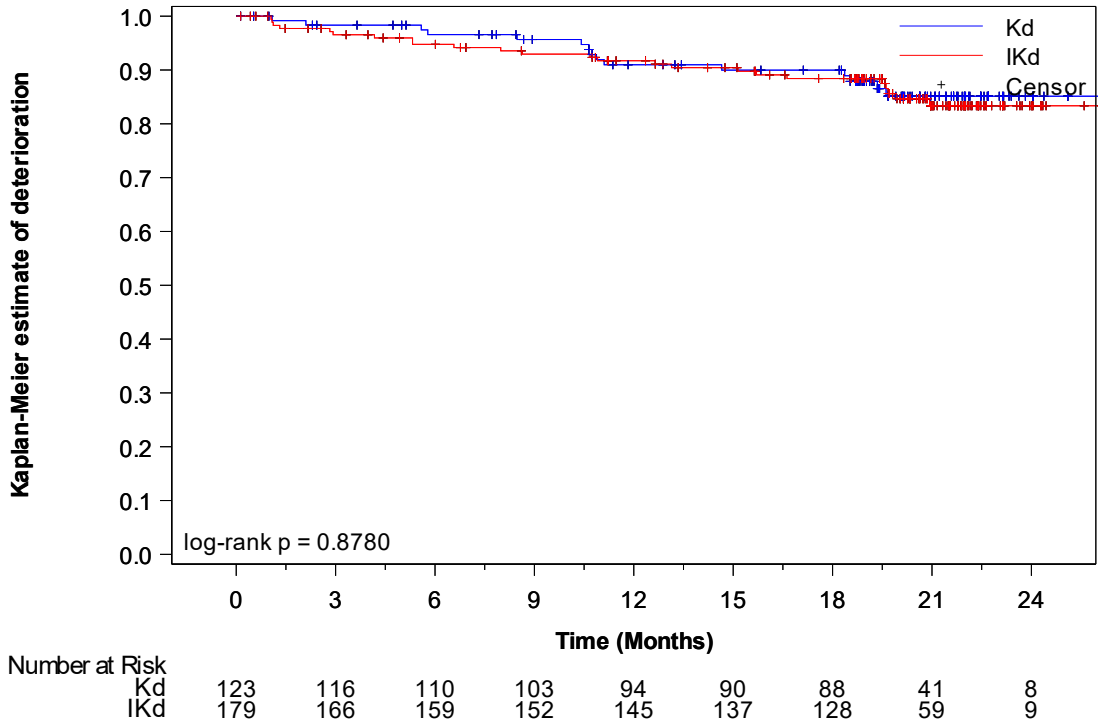


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Obstipation

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

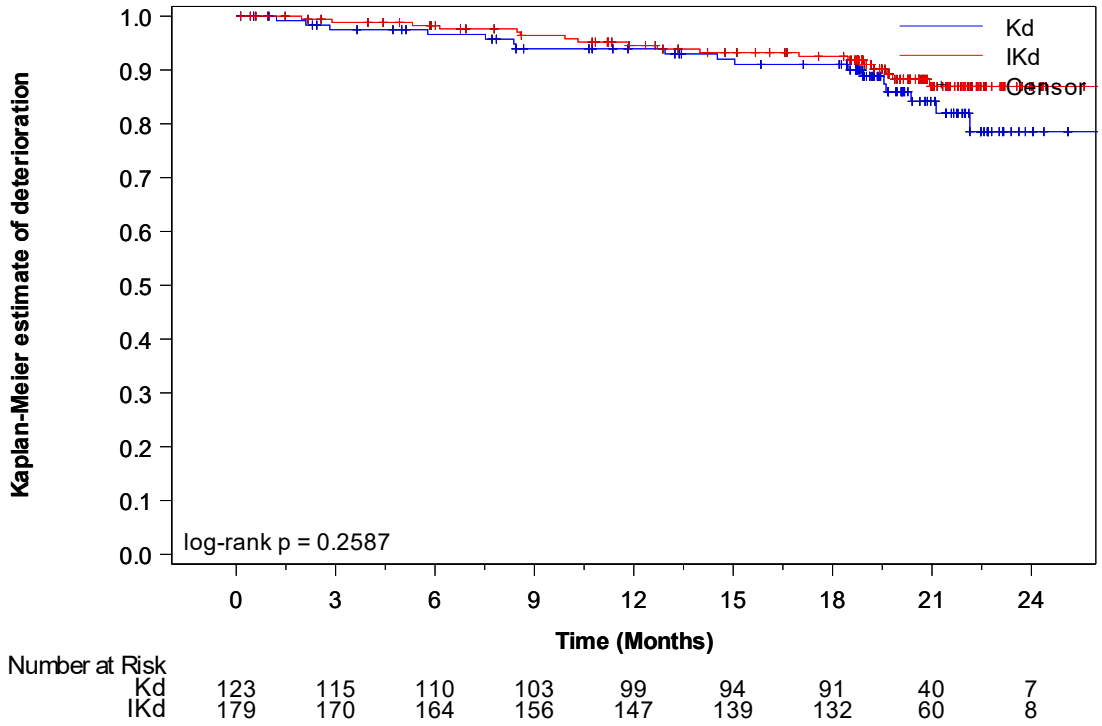


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

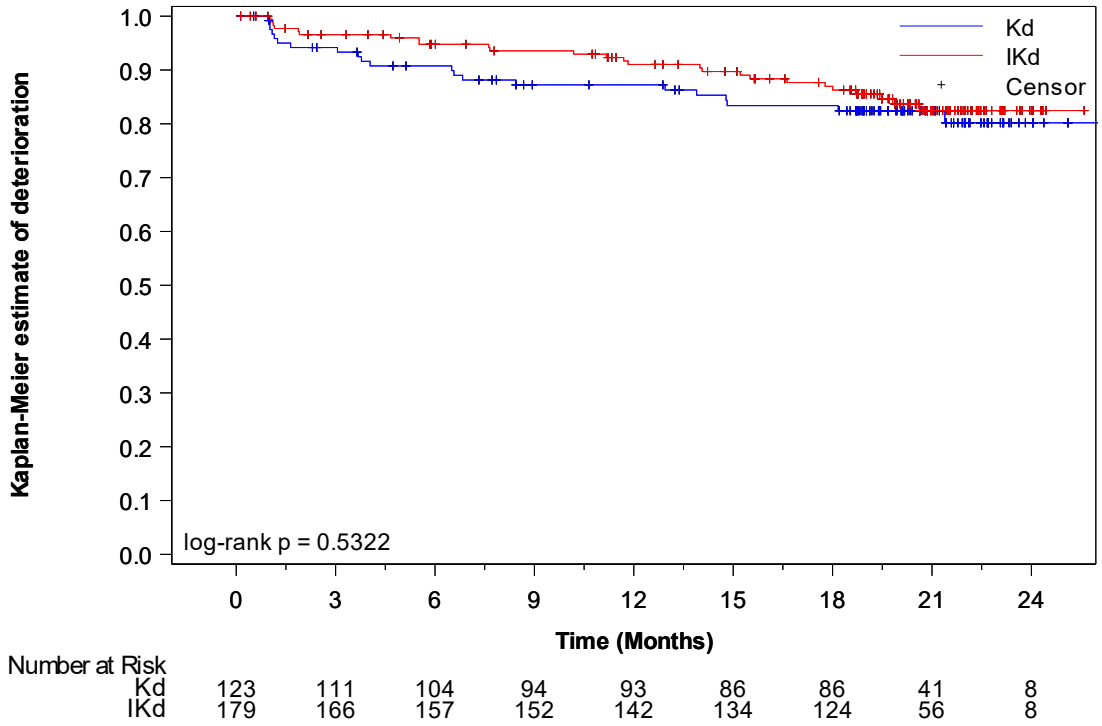


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte)

Endpunkt	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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]
Fatigue	109/179 (60,9)	3,75 [2,92; 8,31]	74/123 (60,2)	3,98 [2,89; 11,20]	1,02 [0,76; 1,37] 0,8975	0,8973
Übelkeit und Erbrechen	26/179 (14,5)	NE [NE; NE]	12/123 (9,8)	NE [NE; NE]	1,54 [0,78; 3,06] 0,2170	0,2134
Schmerzen	103/179 (57,5)	3,78 [2,14; 9,00]	60/123 (48,8)	12,94 [2,14; NE]	1,21 [0,88; 1,67] 0,2355	0,2348
Dyspnoe	53/179 (29,6)	NE [NE; NE]	33/123 (26,8)	NE [NE; NE]	1,12 [0,72; 1,73] 0,6150	0,6149

Endpunkt	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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]
Schlafstörungen	63/179 (35,2)	NE [NE; NE]	44/123 (35,8)	NE [NE; NE]	0,98 [0,66; 1,44] 0,9112	0,9113
Appetitverlust	40/179 (22,3)	NE [NE; NE]	26/123 (21,1)	NE [NE; NE]	1,05 [0,64; 1,73] 0,8374	0,8366
Obstipation	34/179 (19,0)	NE [NE; NE]	24/123 (19,5)	NE [NE; NE]	1,00 [0,59; 1,70] 0,9863	0,9863
Diarrhö	28/179 (15,6)	NE [NE; NE]	21/123 (17,1)	NE [NE; NE]	0,87 [0,50; 1,54] 0,6404	0,6402
Finanzielle Schwierigkeiten	51/179 (28,5)	NE [NE; NE]	36/123 (29,3)	NE [NE; NE]	0,96 [0,62; 1,46] 0,8334	0,8341

Datenschnitt: 07.02.2020

Niedrigere Werte bedeuten bessere Lebensqualität.

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis

b: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. Die last observation carried forward (LOCF) Methode wurde angewendet, um fehlende Daten zu ersetzen.

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: Hazard Ratio (IKd/Kd, inkl. 95 %-KI inkl. p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR > 1 zeigt einen Vorteil für IKd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall, LOCF: last observation carried forward; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar), R-ISS: Revised International Staging System; 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 07. Februar 2020 wurde für keinen Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen.

Der Punktschätzer liegt für die Parameter Fatigue, Übelkeit und Erbrechen. Schmerzen, Dyspnoe, Appetitverlust und Obstipation zugunsten der Dreifachkombination IKd.

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

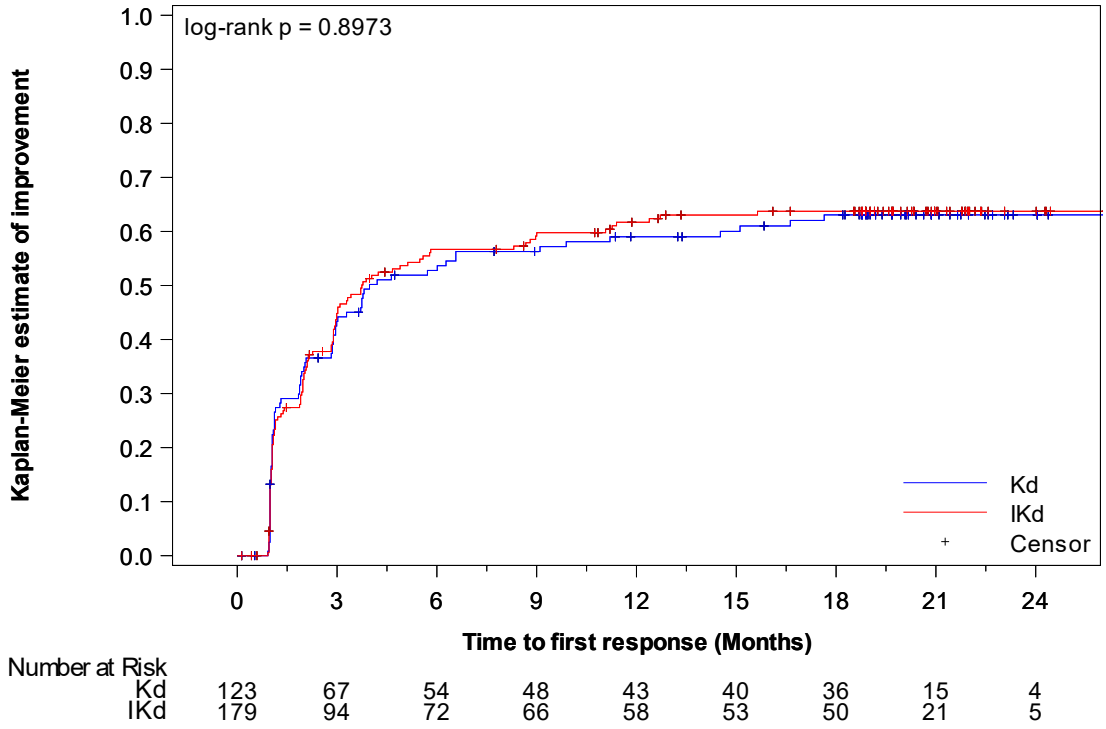


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Fatigue

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

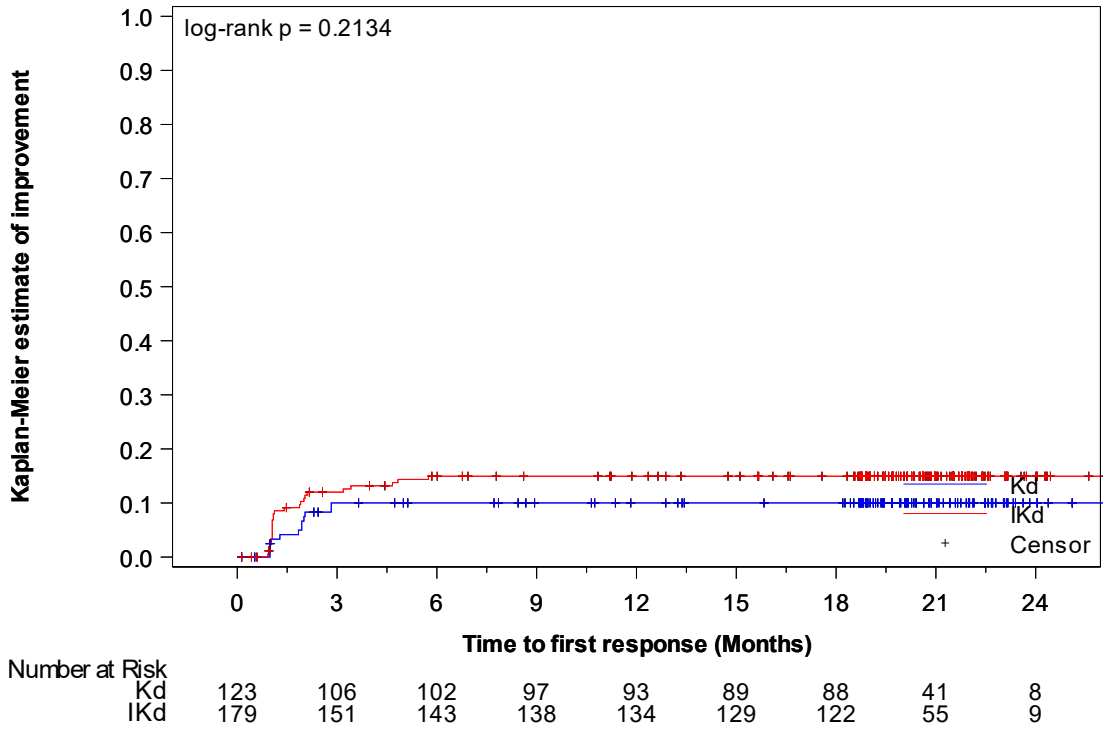


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

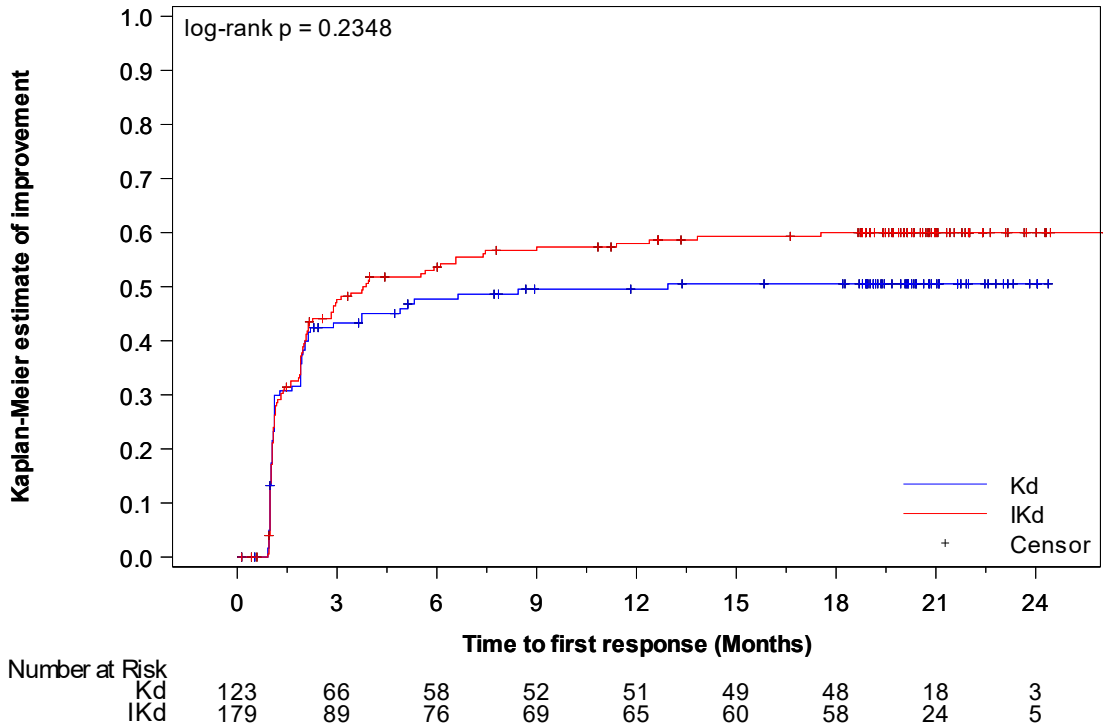


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Schmerzen

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

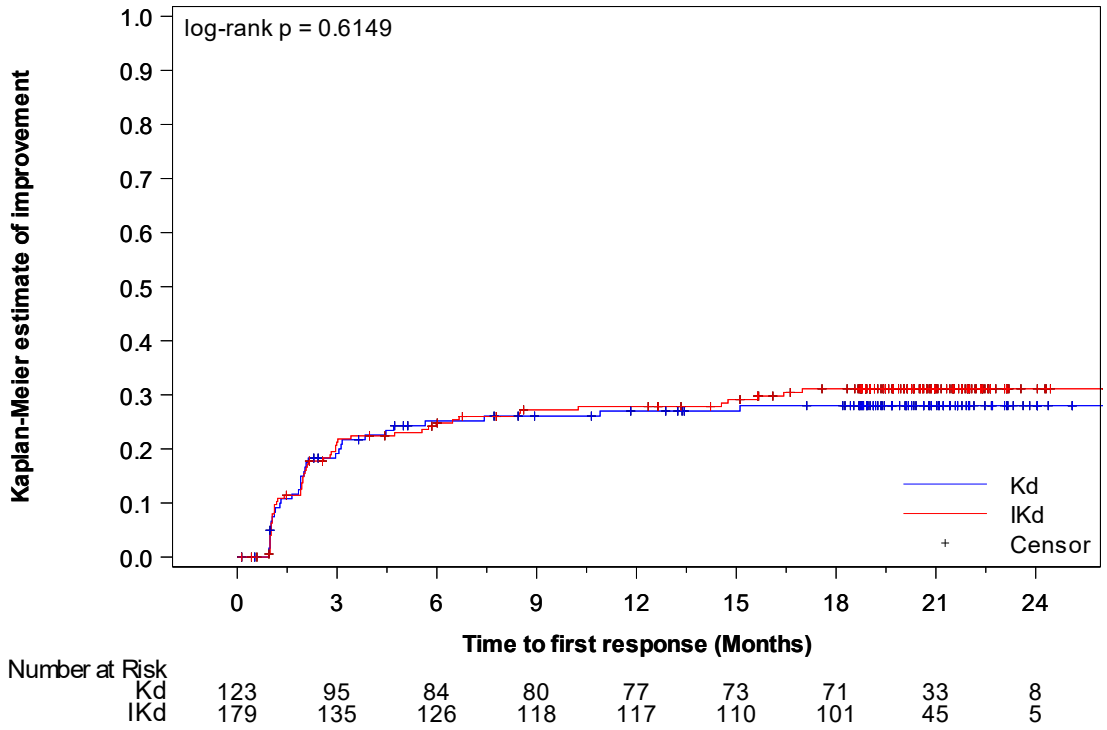


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

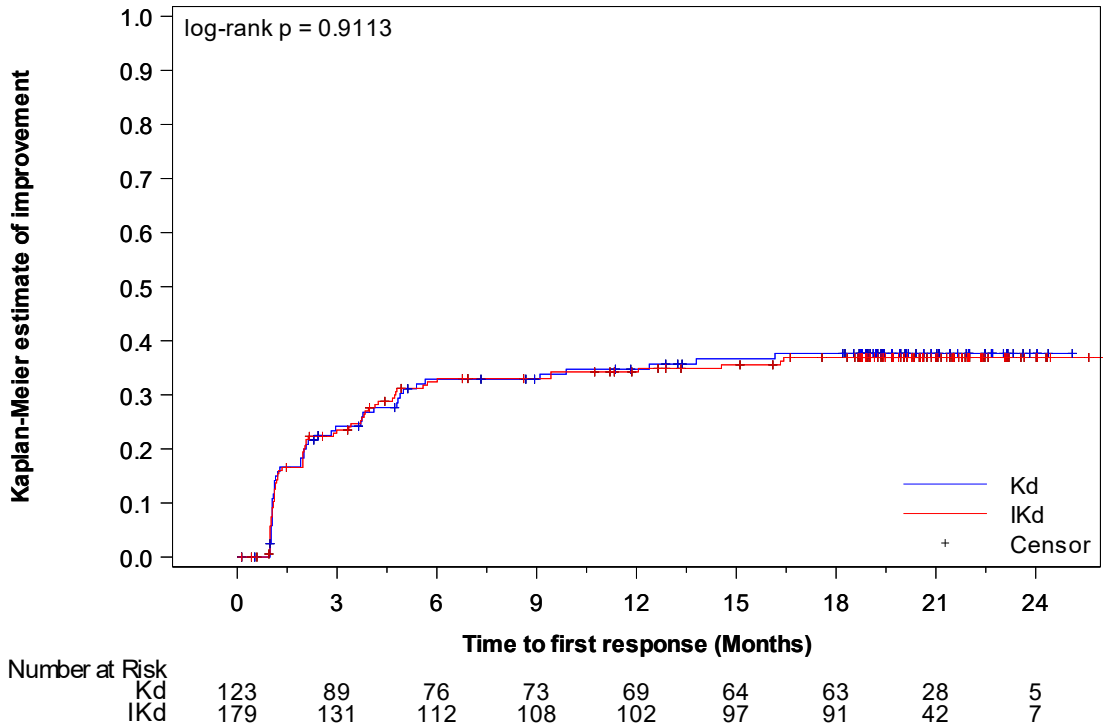


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Schlafstörungen

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

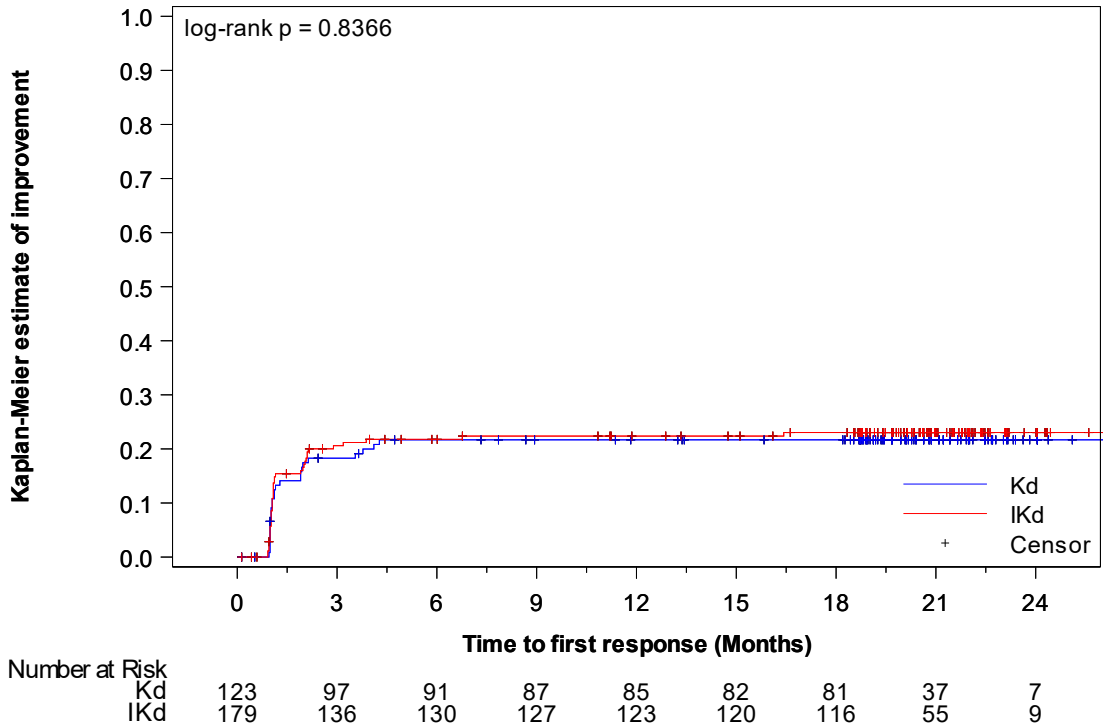


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

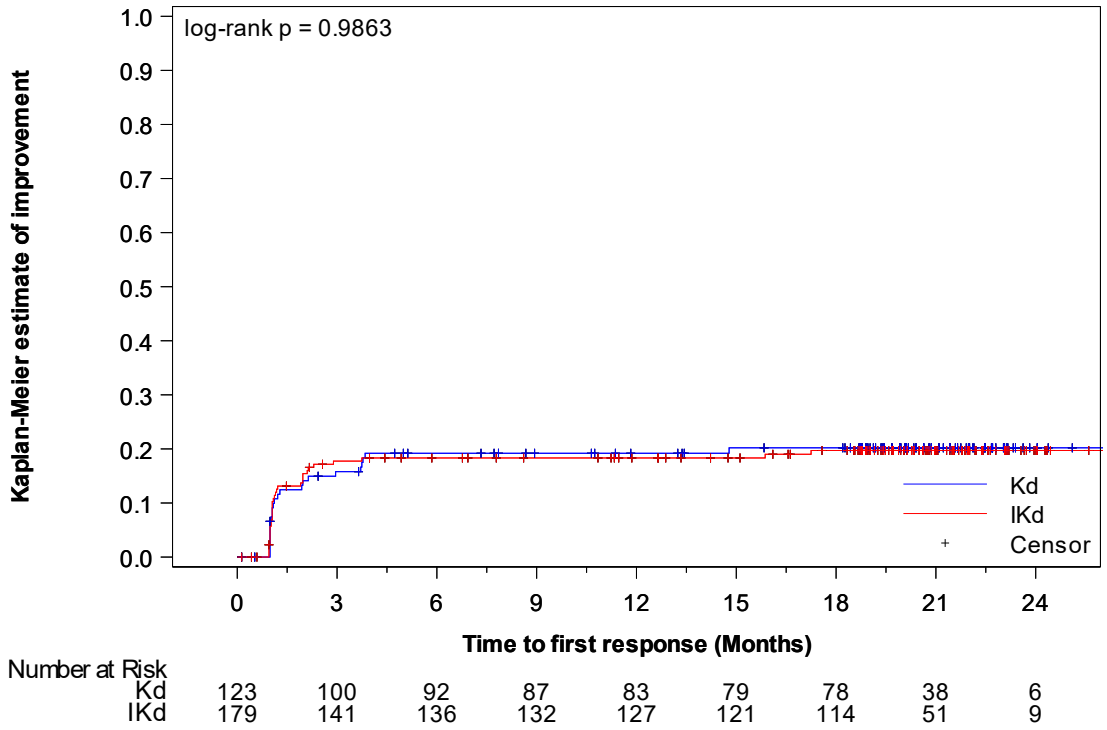


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Obstipation

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

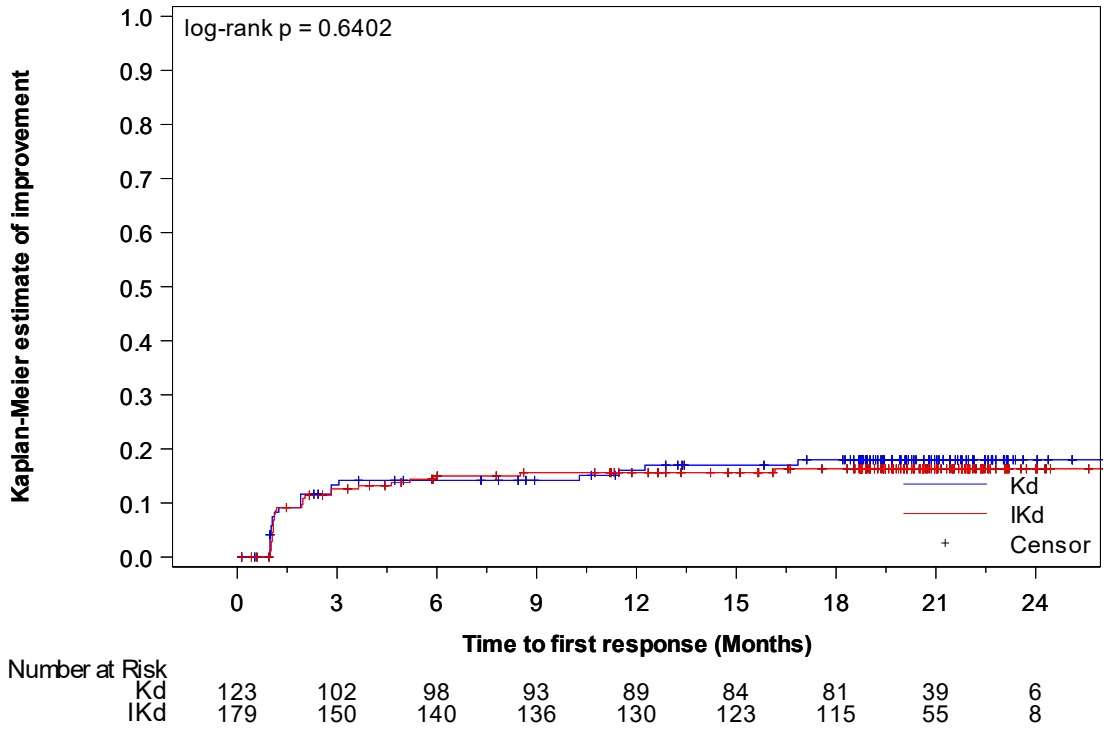


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

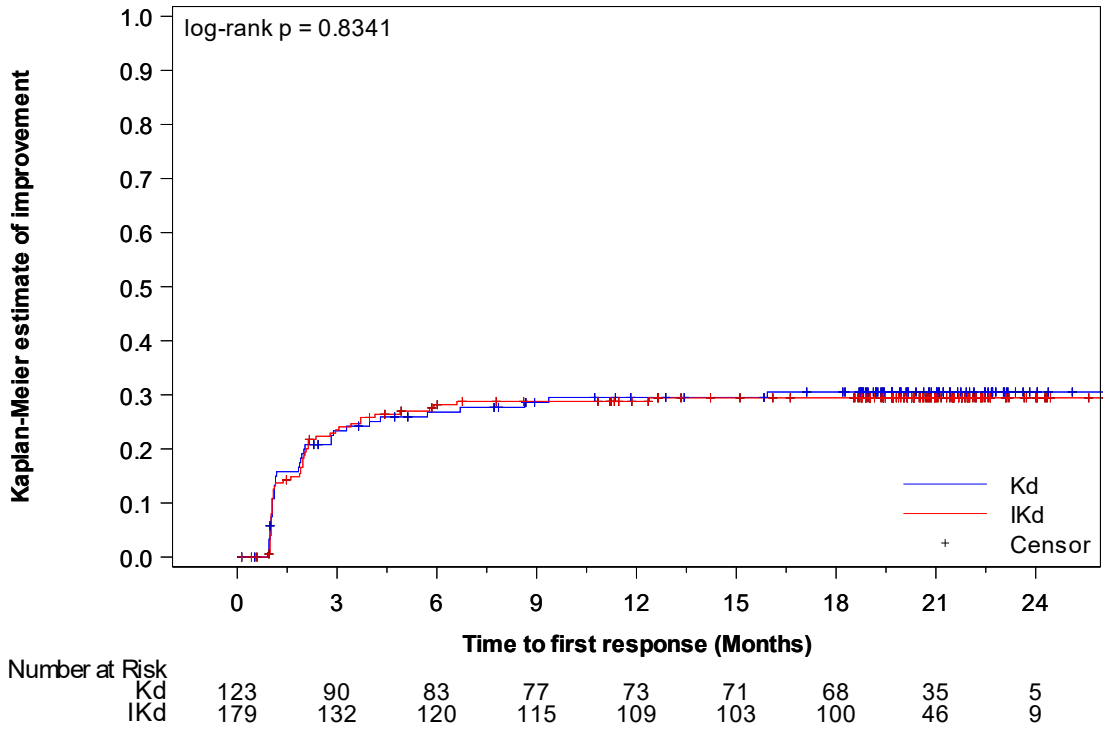


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte)

Endpunkt	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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]
Fatigue	49/179 (27,4)	24,44 [24,44; NE]	34/123 (27,6)	NE [22,21; NE]	1,04 [0,67; 1,62] 0,8737	0,8733
Übelkeit und Erbrechen	23/179 (12,8)	NE [NE; NE]	6/123 (4,9)	NE [NE; NE]	2,73 [1,11; 6,71] 0,0288	0,0227
Schmerzen	55/179 (30,7)	24,44 [23,36; NE]	34/123 (27,6)	NE [NE; NE]	1,15 [0,74; 1,78] 0,5244	0,5241
Dyspnoe	18/179 (10,1)	NE [NE; NE]	20/123 (16,3)	NE [NE; NE]	0,60 [0,31; 1,13] 0,1126	0,1087

Endpunkt	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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]
Schlafstörungen	40/179 (22,3)	NE [23,72; NE]	24/123 (19,5)	NE [NE; NE]	1,14 [0,69; 1,89] 0,6135	0,6133
Appetitverlust	26/179 (14,5)	NE [NE; NE]	16/123 (13,0)	NE [NE; NE]	1,12 [0,60; 2,10] 0,7122	0,7120
Obstipation	28/179 (15,6)	NE [NE; NE]	14/123 (11,4)	NE [NE; NE]	1,43 [0,75; 2,72] 0,2757	0,2732
Diarrhö	18/179 (10,1)	NE [NE; NE]	16/123 (13,0)	NE [NE; NE]	0,76 [0,38; 1,48] 0,4153	0,4138
Finanzielle Schwierigkeiten	26/179 (14,5)	NE [NE; NE]	19/123 (15,4)	NE [24,35; NE]	0,96 [0,53; 1,73] 0,8790	0,8795

Datenschnitt: 07.02.2020

Niedrigere Werte bedeuten bessere Lebensqualität.

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis

b: Anzahl der Patienten in der ITT-Population. Die last observation carried forward (LOCF) Methode wurde angewendet, um fehlende Daten zu ersetzen.

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: Hazard Ratio (IKd/Kd, inkl. 95 %-KI inkl. p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS Stadium (I oder II vs. III. vs nicht klassifiziert) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR > 1 zeigt einen Vorteil für IKd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall, LOCF: last observation carried forward; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar), R-ISS: Revised International Staging System; RCT: Randomized Contrlled 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 07. Februar 2020 wurde für den Parameter Übelkeit und Erbrechen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Dreifachkombination IKd gegenüber Kd nachgewiesen (HR = 2,73; 95 %-KI [1,11; 6,71]).

Der Punktschätzer liegt für die Parameter Fatigue, Schmerzen, Schlafstörungen, Appetitverlust, und Obstipation zugunsten der Dreifachkombination IKd.

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

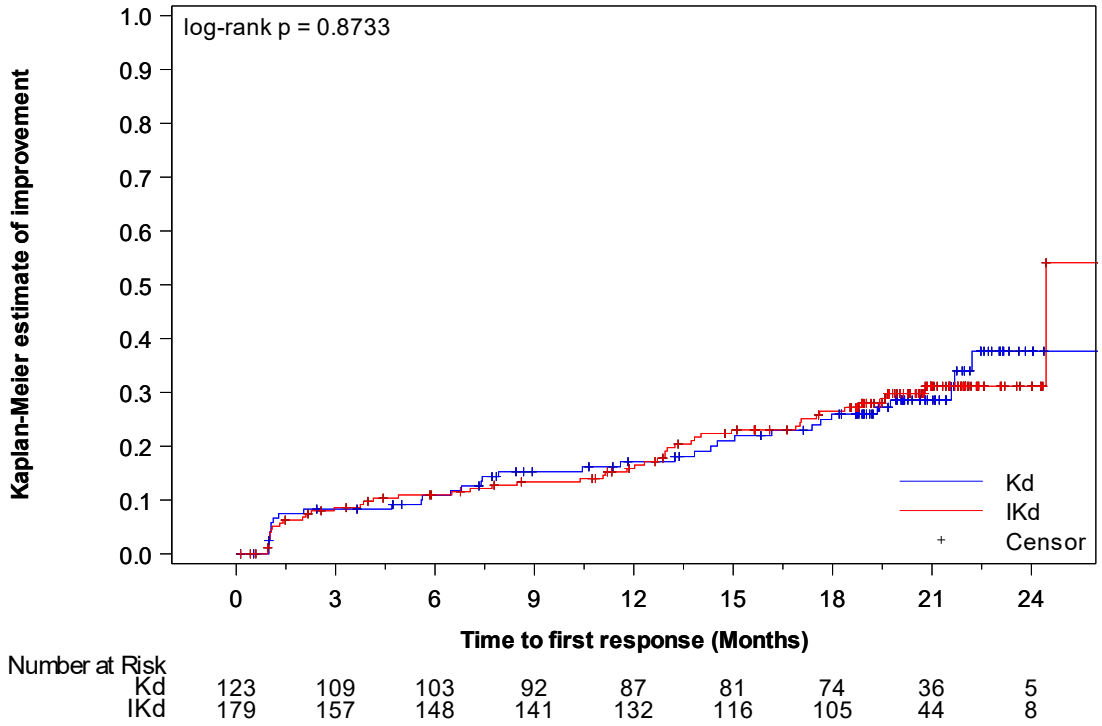


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Fatigue

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

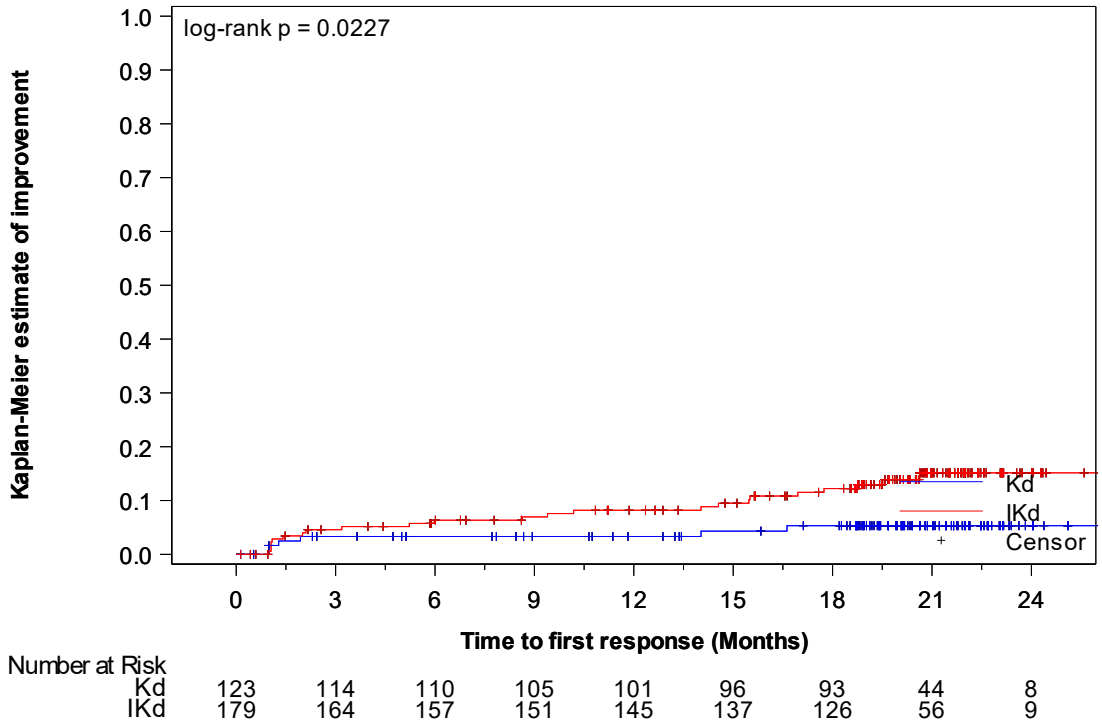


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

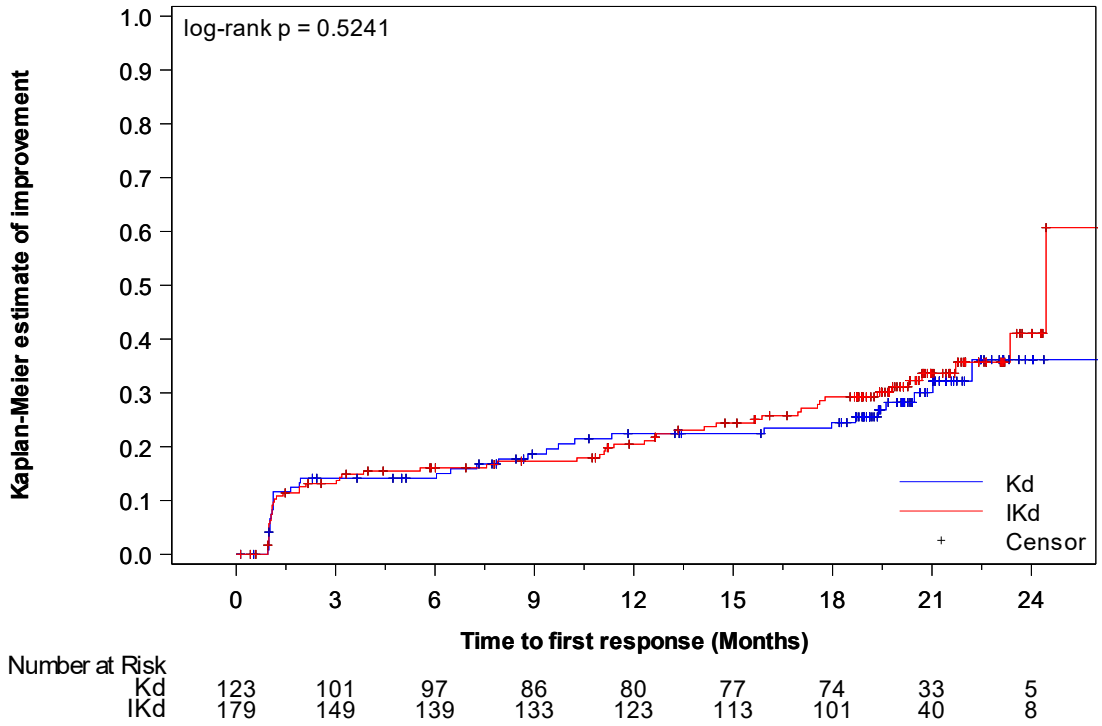


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Schmerzen

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

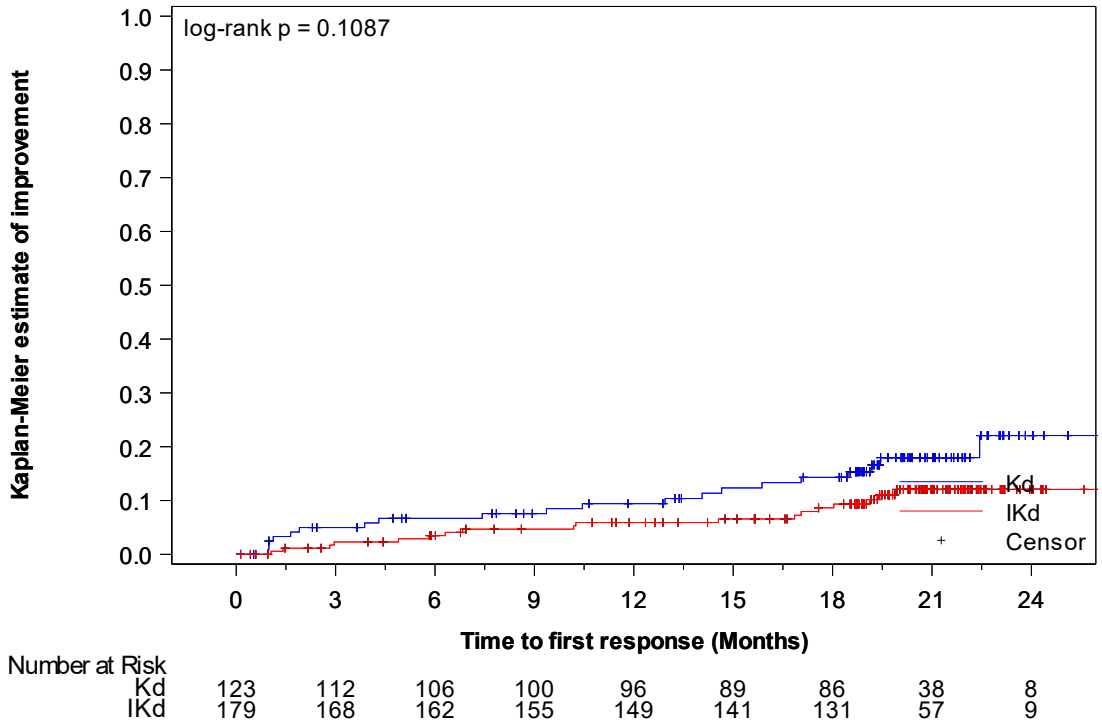


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

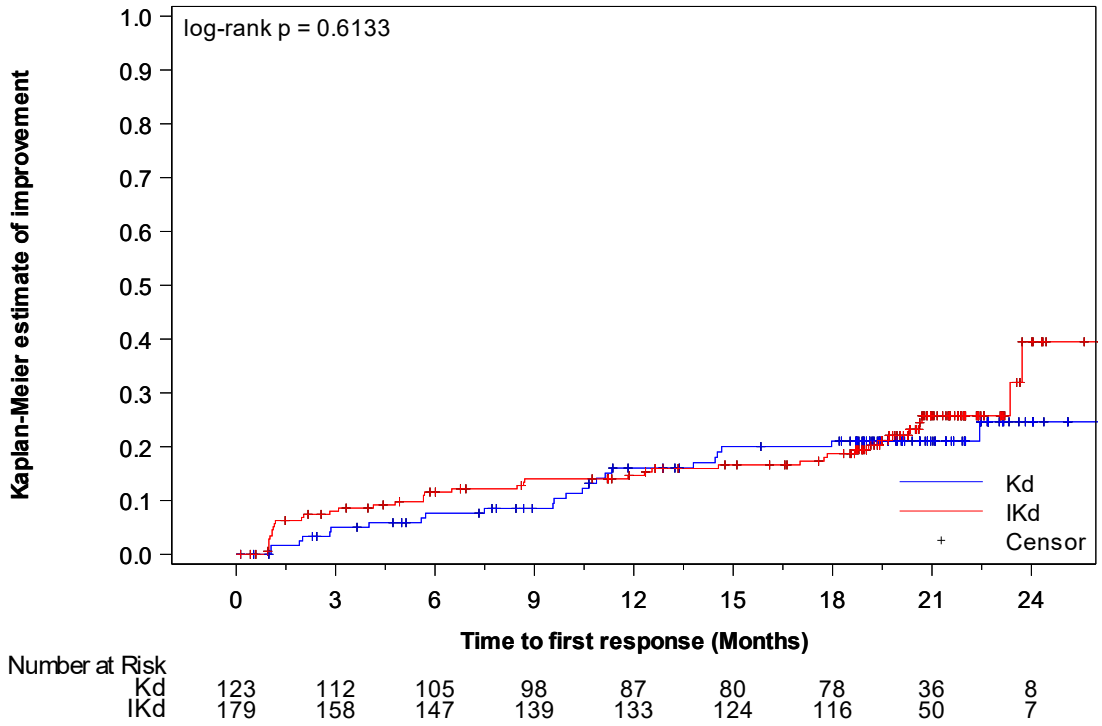


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Schlafstörungen

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

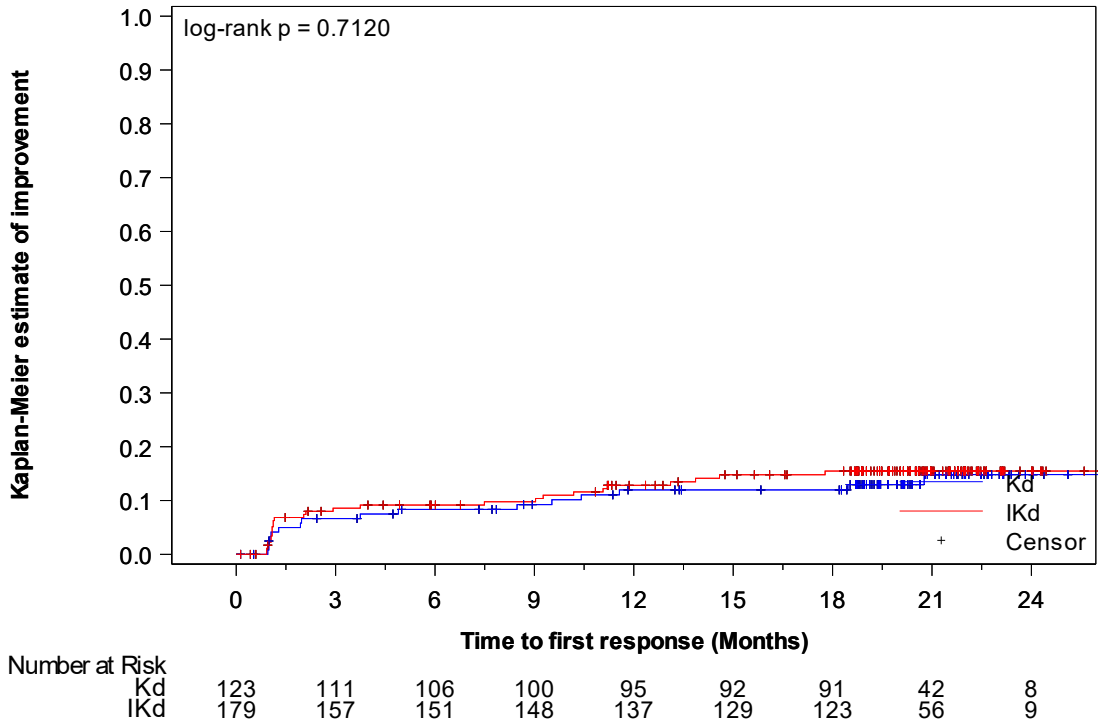


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

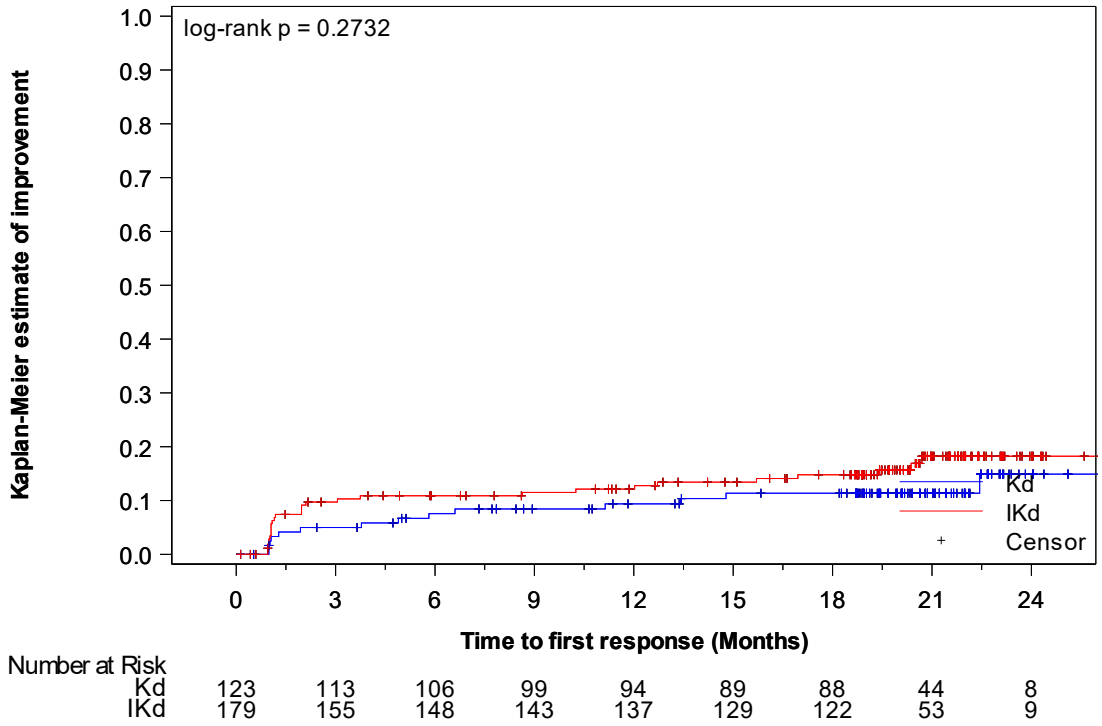


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Obstipation

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

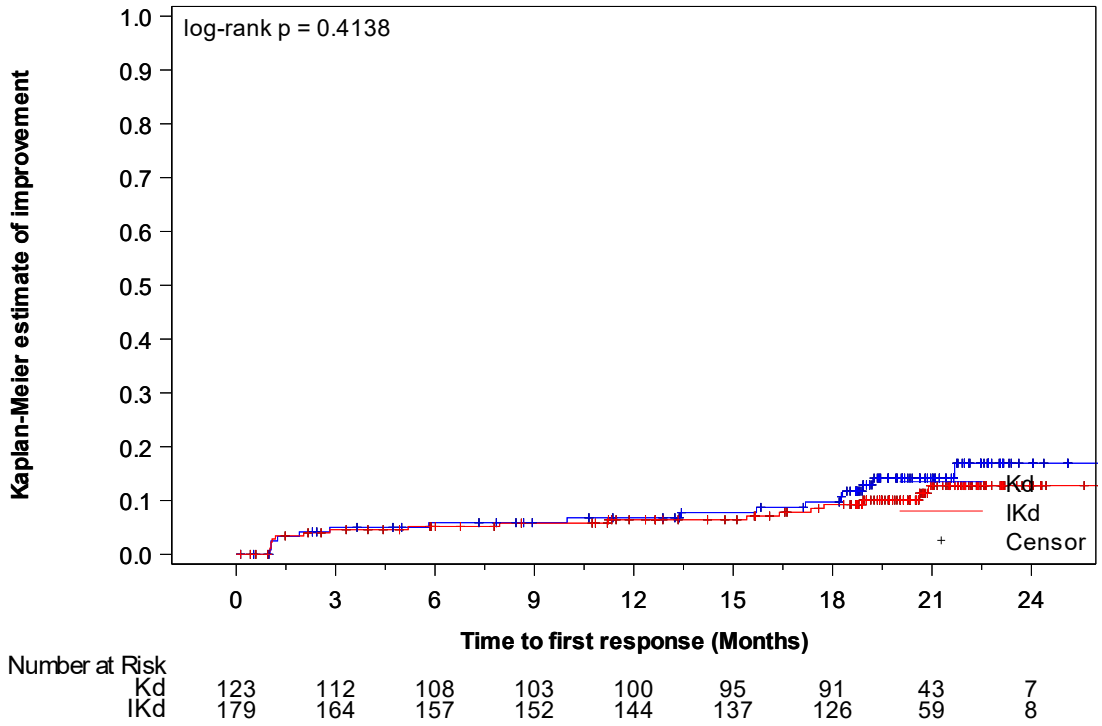


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

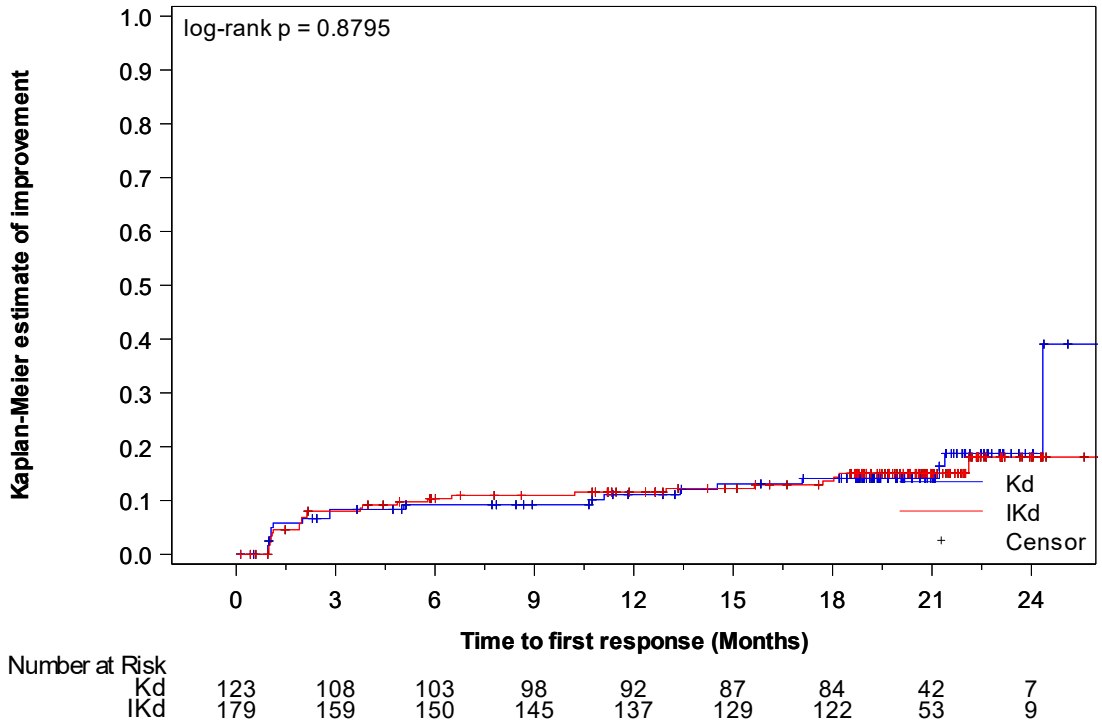


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

Tabelle 4-38: MMRM-Analyse des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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]**
Fatigue										
Zyklus 1	179	31,46 (22,94)	166	NE	123	32,20 (25,48)	113	NE	NE	NE
Zyklus 2	179	33,00 (21,90)	169	1,55 (1,56)	123	31,38 (23,85)	114	0,52 (1,93)	1,03 [-3,83; 5,88] 0,6792	0,05 [-0,19; 0,29]
Zyklus 3	179	29,63 (21,50)	168	-1,97 (1,57)	123	30,36 (25,09)	112	-0,73 (1,94)	-1,24 [-6,13; 3,65] 0,6198	-0,06 [-0,30; 0,18]
Zyklus 4	179	31,44 (23,14)	164	-0,18 (1,58)	123	31,52 (25,16)	110	0,31 (1,96)	-0,48 [-5,41; 4,45] 0,8482	-0,02 [-0,27; 0,22]

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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	179	30,78 (22,30)	161	-0,62 (1,60)	123	31,52 (25,73)	104	1,01 (2,00)	-1,63 [-6,65; 3,38] 0,5229	-0,08 [-0,33; 0,17]
Zyklus 6	179	32,04 (22,93)	155	0,69 (1,62)	123	30,78 (24,91)	100	1,10 (2,04)	-0,42 [-5,52; 4,69] 0,8732	-0,02 [-0,27; 0,23]
Zyklus 7	179	31,33 (22,74)	150	0,16 (1,64)	123	31,23 (22,94)	95	1,63 (2,09)	-1,47 [-6,68; 3,73] 0,5788	-0,07 [-0,33; 0,18]
Zyklus 8	179	33,10 (23,37)	145	1,36 (1,67)	123	30,77 (21,98)	91	-0,06 (2,14)	1,42 [-3,90; 6,74] 0,6015	0,07 [-0,19; 0,33]
Zyklus 9	179	31,96 (22,52)	138	1,15 (1,71)	123	29,29 (22,80)	88	-1,22 (2,18)	2,37 [-3,06; 7,80] 0,3913	0,12 [-0,15; 0,39]
Zyklus 10	179	30,91 (23,62)	133	0,09 (1,74)	123	30,69 (24,55)	84	1,15 (2,23)	-1,06 [-6,61; 4,49] 0,7080	-0,05 [-0,33; 0,22]
Zyklus 11	179	30,68 (22,72)	130	-0,34 (1,77)	123	31,05 (23,17)	78	2,68 (2,31)	-3,02 [-8,72; 2,68] 0,2993	-0,15 [-0,43; 0,13]
Zyklus 12	179	31,23 (21,49)	127	0,73 (1,79)	123	30,25 (24,26)	72	1,24 (2,40)	-0,50 [-6,38; 5,37] 0,8662	-0,02 [-0,32; 0,27]
Zyklus 13	179	31,59 (21,99)	121	0,30 (1,83)	123	26,70 (24,16)	67	-3,81 (2,49)	4,11 [-1,94; 10,17] 0,1830	0,20 [-0,10; 0,50]
Zyklus 14	179	30,41 (20,62)	118	0,17 (1,86)	123	28,45 (22,57)	66	-1,30 (2,53)	1,47 [-4,70; 7,63] 0,6407	0,07 [-0,23; 0,38]
Zyklus 15	179	29,96 (19,15)	112	-0,95 (1,90)	123	29,57 (25,36)	62	-0,36 (2,59)	-0,59 [-6,90; 5,72] 0,8543	-0,03 [-0,34; 0,28]
Zyklus 16	179	32,11 (22,60)	109	1,36 (1,94)	123	25,15 (22,18)	57	-3,56 (2,69)	4,92 [-1,58; 11,43] 0,1380	0,24 [-0,08; 0,56]
Zyklus 17	179	33,44 (23,60)	105	2,90 (1,97)	123	26,71 (25,78)	52	-1,72 (2,80)	4,63 [-2,08; 11,34] 0,1766	0,23 [-0,10; 0,56]

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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	179	33,22 (23,11)	102	2,58 (2,00)	123	27,78 (25,32)	50	-2,12 (2,88)	4,70 [-2,17; 11,57] 0,1802	0,23 [-0,11; 0,57]
Zyklus 19	179	29,67 (21,26)	97	-0,91 (2,04)	123	29,38 (21,21)	45	-0,20 (3,02)	-0,71 [-7,85; 6,42] 0,8444	-0,04 [-0,39; 0,32]
Zyklus 20	179	31,75 (24,04)	91	1,44 (2,09)	123	25,23 (22,01)	37	-3,91 (3,26)	5,35 [-2,25; 12,94] 0,1674	0,27 [-0,11; 0,65]
Zyklus 21	179	32,91 (23,58)	78	0,89 (2,23)	123	25,19 (25,92)	30	-2,94 (3,57)	3,83 [-4,41; 12,08] 0,3616	0,20 [-0,22; 0,62]
Zyklus 22	179	29,96 (23,49)	56	-2,41 (2,54)	123	26,57 (17,96)	23	-2,62 (4,05)	0,22 [-9,15; 9,58] 0,9637	0,01 [-0,48; 0,50]
Zyklus 23	179	30,70 (24,16)	38	-1,58 (3,00)	123	28,10 (25,49)	17	-1,42 (4,73)	-0,15 [-11,14; 10,83] 0,9779	-0,01 [-0,59; 0,58]
Zyklus 24	179	28,99 (25,46)	23	-6,02 (3,79)	123	26,67 (16,73)	10	-0,14 (5,96)	-5,88 [-19,72; 7,96] 0,4048	-0,32 [-1,07; 0,43]
Zyklus 25	179	30,07 (26,58)	17	-6,48 (4,54)	123	31,48 (20,39)	6	-0,25 (7,89)	-6,23 [-24,05; 11,59] 0,4932	-0,33 [-1,28; 0,61]
Übelkeit und Erbrechen										
Zyklus 1	179	3,21 (8,39)	166	NE	123	3,24 (10,17)	113	NE	NE	NE
Zyklus 2	179	4,14 (9,92)	169	0,64 (0,84)	123	5,70 (12,90)	114	2,43 (1,04)	-1,78 [-4,41; 0,85] 0,1836	-0,16 [-0,40; 0,08]
Zyklus 3	179	4,17 (11,79)	168	0,78 (0,85)	123	2,83 (7,71)	112	-0,41 (1,05)	1,19 [-1,46; 3,84] 0,3773	0,11 [-0,13; 0,35]

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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	179	2,85 (8,58)	164	-0,26 (0,86)	123	4,39 (9,76)	110	1,27 (1,06)	-1,53 [-4,21; 1,14] 0,2608	-0,14 [-0,38; 0,10]
Zyklus 5	179	3,00 (8,72)	161	-0,12 (0,87)	123	4,49 (10,95)	104	1,69 (1,09)	-1,81 [-4,54; 0,92] 0,1930	-0,16 [-0,41; 0,08]
Zyklus 6	179	2,80 (8,24)	155	-0,71 (0,88)	123	5,50 (12,32)	100	2,15 (1,11)	-2,86 [-5,64; 0,09] 0,0429	-0,26 [-0,51; 0,01]
Zyklus 7	179	2,89 (8,80)	150	-0,19 (0,89)	123	4,56 (12,74)	95	1,83 (1,14)	-2,01 [-4,85; 0,82] 0,1641	-0,18 [-0,44; 0,07]
Zyklus 8	179	3,22 (9,48)	145	-0,05 (0,91)	123	5,31 (12,88)	91	2,06 (1,16)	-2,11 [-5,01; 0,78] 0,1527	-0,19 [-0,45; 0,07]
Zyklus 9	179	4,11 (10,23)	138	0,91 (0,93)	123	4,17 (10,80)	88	0,93 (1,19)	-0,01 [-2,97; 2,94] 0,9921	0,00 [-0,27; 0,27]
Zyklus 10	179	3,38 (8,40)	133	-0,03 (0,95)	123	3,57 (10,37)	84	0,62 (1,22)	-0,66 [-3,68; 2,36] 0,6697	-0,06 [-0,33; 0,21]
Zyklus 11	179	4,36 (10,89)	130	0,92 (0,96)	123	4,70 (11,98)	78	1,32 (1,26)	-0,40 [-3,51; 2,71] 0,8012	-0,04 [-0,32; 0,25]
Zyklus 12	179	4,33 (12,28)	127	0,99 (0,97)	123	3,94 (9,48)	72	0,71 (1,32)	0,29 [-2,92; 3,50] 0,8613	0,03 [-0,26; 0,32]
Zyklus 13	179	4,41 (11,13)	121	0,37 (1,00)	123	3,73 (12,59)	67	0,38 (1,36)	-0,01 [-3,32; 3,30] 0,9969	0,00 [-0,30; 0,30]
Zyklus 14	179	3,81 (9,84)	118	0,53 (1,01)	123	3,79 (9,61)	66	0,51 (1,38)	0,03 [-3,33; 3,38] 0,9881	0,00 [-0,30; 0,31]
Zyklus 15	179	4,61 (11,88)	112	0,85 (1,04)	123	2,96 (11,10)	62	0,21 (1,41)	0,63 [-2,80; 4,07] 0,7176	0,06 [-0,25; 0,37]
Zyklus 16	179	3,67 (8,59)	109	-0,07 (1,05)	153	2,34 (7,35)	57	-0,27 (1,47)	0,20 [-3,35; 3,75] 0,9120	0,02 [-0,30; 0,34]
Zyklus 17	179	4,60 (12,97)	105	0,60 (1,07)	153	3,85 (10,75)	52	1,28 (1,53)	-0,68 [-4,35; 2,99] 0,7159	-0,06 [-0,40; 0,27]

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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	179	5,56 (13,74)	102	1,76 (1,09)	123	4,00 (11,45)	50	1,15 (1,57)	0,61 [-3,13; 4,36] 0,7478	0,06 [-0,28; 0,40]
Zyklus 19	179	4,12 (11,54)	97	0,87 (1,11)	123	3,70 (11,73)	45	0,71 (1,65)	0,15 [-3,75; 4,06] 0,9390	0,01 [-0,34; 0,37]
Zyklus 20	179	4,03 (13,23)	91	0,81 (1,14)	123	4,05 (13,27)	37	1,59 (1,80)	-0,79 [-4,97; 3,39] 0,7116	-0,07 [-0,46; 0,31]
Zyklus 21	179	5,56 (14,63)	78	1,95 (1,22)	123	1,11 (6,09)	30	-0,84 (1,98)	2,80 [-1,77; 7,36] 0,2300	0,26 [-0,16; 0,68]
Zyklus 22	179	6,25 (13,32)	56	2,36 (1,42)	123	1,45 (4,80)	23	-0,28 (2,27)	2,63 [-2,61; 7,88] 0,3249	0,25 [-0,24; 0,74]
Zyklus 23	179	4,39 (14,33)	38	1,09 (1,69)	123	0,00 (0,00)	17	-1,46 (2,67)	2,55 [-3,64; 8,74] 0,4196	0,24 [-0,34; 0,82]
Zyklus 24	179	1,45 (4,80)	23	-0,56 (2,17)	123	1,67 (5,27)	10	-0,22 (3,40)	-0,33 [-8,23; 7,57] 0,9338	-0,03 [-0,78; 0,72]
Zyklus 25	179	1,96 (5,54)	17	-0,97 (2,58)	123	0,00 (0,00)	6	-2,74 (4,54)	1,77 [-8,45; 12,00] 0,7339	0,17 [-0,79; 1,12]
Schmerzen										
Zyklus 1	179	29,52 (26,76)	166	NE	123	28,76 (29,23)	113	NE	NE	NE
Zyklus 2	179	26,82 (26,17)	169	-2,76 (1,70)	123	23,54 (25,26)	114	-5,42 (2,10)	2,65 [-2,65; 7,95] 0,3263	0,12 [-0,12; 0,36]
Zyklus 3	179	24,50 (23,98)	168	-5,05 (1,71)	123	22,02 (23,80)	112	-6,91 (2,12)	1,86 [-3,47; 7,19] 0,4928	0,08 [-0,16; 0,32]
Zyklus 4	179	23,58 (25,04)	164	-5,76 (1,72)	123	24,70 (26,40)	110	-4,54 (2,13)	-1,22 [-6,59; 4,16] 0,6571	-0,05 [-0,30; 0,19]

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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	179	25,16 (23,51)	161	-3,70 (1,74)	123	23,56 (24,97)	104	-4,94 (2,18)	1,25 [-4,21; 6,71] 0,6540	0,06 [-0,19; 0,30]
Zyklus 6	179	23,01 (22,25)	155	-5,80 (1,76)	123	23,67 (26,92)	100	-4,96 (2,22)	-0,84 [-6,39; 4,71] 0,7667	-0,04 [-0,29; 0,21]
Zyklus 7	179	22,33 (23,16)	150	-5,60 (1,79)	123	24,21 (26,27)	95	-4,75 (2,27)	-0,86 [-6,53; 4,81] 0,7669	-0,04 [-0,30; 0,22]
Zyklus 8	179	23,68 (22,02)	145	-5,28 (1,82)	123	22,34 (24,37)	91	-6,40 (2,32)	1,12 [-4,67; 6,91] 0,7048	0,05 [-0,21; 0,31]
Zyklus 9	179	22,58 (23,12)	138	-5,07 (1,86)	123	24,05 (25,63)	88	-5,91 (2,37)	0,84 [-5,07; 6,75] 0,7800	0,04 [-0,23; 0,31]
Zyklus 10	179	23,56 (24,80)	133	-4,63 (1,89)	123	23,21 (24,41)	84	-6,14 (2,43)	1,51 [-4,53; 7,54] 0,6249	0,07 [-0,21; 0,34]
Zyklus 11	179	23,46 (22,99)	130	-4,16 (1,92)	123	26,07 (24,85)	78	-3,28 (2,51)	-0,89 [-7,09; 5,32] 0,7796	-0,04 [-0,32; 0,24]
Zyklus 12	179	23,75 (22,17)	127	-4,47 (1,95)	123	23,84 (23,87)	72	-4,93 (2,61)	0,46 [-5,93; 6,85] 0,8884	0,02 [-0,27; 0,31]
Zyklus 13	179	22,73 (22,05)	121	-6,32 (1,99)	123	22,89 (26,25)	67	-6,73 (2,70)	0,41 [-6,18; 6,99] 0,9034	0,02 [-0,28; 0,32]
Zyklus 14	179	20,62 (22,08)	118	-8,09 (2,02)	123	22,73 (25,43)	66	-6,34 (2,76)	-1,75 [-8,46; 4,96] 0,6086	-0,08 [-0,38; 0,22]
Zyklus 15	179	25,15 (23,03)	112	-4,34 (2,07)	123	22,04 (24,84)	62	-7,42 (2,82)	3,08 [-3,79; 9,94] 0,3798	0,14 [-0,17; 0,45]
Zyklus 16	179	24,62 (25,11)	109	-5,27 (2,11)	123	21,93 (20,45)	57	-7,06 (2,93)	1,79 [-5,28; 8,87] 0,6192	0,08 [-0,24; 0,40]
Zyklus 17	179	27,14 (25,66)	105	-2,98 (2,14)	123	22,12 (26,14)	52	-6,84 (3,04)	3,86 [-3,44; 11,16] 0,2996	0,18 [-0,16; 0,51]
Zyklus 18	179	25,98 (25,97)	102	-3,31 (2,17)	123	28,33 (25,92)	50	-1,29 (3,13)	-2,02 [-9,50; 5,45]	-0,09 [-0,43; 0,25]

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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]**
									0,5960	
Zyklus 19	179	22,51 (21,92)	97	-6,16 (2,22)	123	23,33 (22,59)	45	-6,01 (3,28)	-0,15 [-7,91; 7,61] 0,9696	-0,01 [-0,36; 0,35]
Zyklus 20	179	26,74 (25,57)	91	-1,56 (2,28)	123	20,27 (21,92)	37	-7,44 (3,53)	5,88 [-2,37; 14,12] 0,1624	0,27 [-0,11; 0,65]
Zyklus 21	179	27,35 (25,05)	78	-1,23 (2,42)	123	20,56 (26,87)	30	-7,38 (3,86)	6,15 [-2,79; 15,08] 0,1777	0,29 [-0,13; 0,71]
Zyklus 22	179	24,40 (24,82)	56	-4,59 (2,75)	123	21,01 (21,45)	23	-6,81 (4,38)	2,22 [-7,92; 12,36] 0,6675	0,11 [-0,38; 0,60]
Zyklus 23	179	22,81 (25,24)	38	-6,25 (3,24)	123	23,53 (30,08)	17	-2,15 (5,11)	-4,10 [-15,97; 7,76] 0,4978	-0,20 [-0,79; 0,38]
Zyklus 24	179	22,46 (21,68)	23	-5,85 (4,08)	123	15,00 (21,44)	10	-9,76 (6,42)	3,91 [-11,00; 18,82] 0,6070	0,20 [0,56; 0,95]
Zyklus 25	179	24,51 (19,65)	17	-4,19 (4,89)	123	19,44 (30,58)	6	-11,0 (8,49)	6,81 [-12,38; 25,99] 0,4867	0,33 [-0,61; 1,28]
Dyspnoe										
Zyklus 1	179	16,87 (23,71)	166	NE	123	17,70 (24,83)	113	NE	NE	NE
Zyklus 2	179	20,51 (25,20)	169	3,93 (1,81)	123	21,93 (27,63)	114	5,91 (2,25)	-1,98 [-7,63; 3,68] 0,4928	-0,08 [-0,32; 0,15]
Zyklus 3	179	21,23 (24,31)	168	4,52 (1,83)	123	19,64 (24,73)	112	3,67 (2,26)	0,85 [-4,85; 6,55] 0,7704	0,04 [-0,20; 0,28]
Zyklus 4	179	19,51 (23,03)	164	2,75 (1,84)	123	23,33 (28,75)	110	7,13 (2,28)	-4,38 [-10,13;	-0,18 [-0,43; 0,06]

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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]**
									1,37] 0,1355	
Zyklus 5	179	23,60 (26,26)	161	6,64 (1,86)	123	21,15 (27,89)	104	5,24 (2,34)	1,40 [-4,46; 7,26] 0,6394	0,06 [-0,19; 0,31]
Zyklus 6	179	22,80 (24,55)	155	6,35 (1,89)	123	23,33 (27,42)	100	7,65 (2,38)	-1,30 [-7,26; 4,66] 0,6685	-0,06 [-0,31; 0,20]
Zyklus 7	179	21,33 (26,27)	150	4,28 (1,92)	123	23,86 (26,48)	95	8,21 (2,44)	-3,94 [-10,02; 2,15] 0,2051	-0,17 [-0,42; 0,09]
Zyklus 8	179	23,68 (25,13)	145	6,74 (1,95)	123	20,51 (24,23)	91	4,45 (2,50)	2,29 [-3,93; 8,51] 0,4708	0,10 [-0,17; 0,36]
Zyklus 9	179	22,22 (25,26)	138	6,27 (2,00)	123	22,35 (24,62)	88	4,81 (2,55)	1,46 [-4,88; 7,81] 0,6510	0,06 [-0,21; 0,33]
Zyklus 10	179	23,31 (24,27)	133	7,77 (2,04)	123	21,43 (24,07)	84	4,71 (2,61)	3,06 [-3,43; 9,55] 0,3555	0,13 [-0,15; 0,40]
Zyklus 11	179	22,05 (27,07)	130	5,79 (2,06)	123	24,36 (26,14)	78	9,15 (2,70)	-3,36 [-10,03; 3,31] 0,3238	-0,14 [-0,42; 0,14]
Zyklus 12	179	22,83 (24,74)	127	7,68 (2,09)	123	25,00 (27,83)	72	8,97 (2,82)	-1,29 [-8,18; 5,59] 0,7131	-0,05 [-0,34; 0,24]
Zyklus 13	179	23,97 (24,43)	121	7,65 (2,14)	123	23,88 (28,90)	67	8,18 (2,92)	-0,53 [-7,62; 6,57] 0,8840	-0,02 [-0,32; 0,28]
Zyklus 14	179	21,19 (24,13)	118	5,49 (2,17)	123	23,23 (30,92)	66	6,67 (2,97)	-1,19 [-8,40; 6,02] 0,7464	-0,05 [-0,35; 0,25]
Zyklus 15	179	19,94 (23,45)	112	3,99 (2,22)	123	25,81 (29,83)	62	8,63 (3,03)	-4,64 [-12,02; 2,74] 0,2179	-0,20 [-0,51; 0,12]
Zyklus 16	179	21,41 (25,47)	109	5,56 (2,26)	123	23,39 (25,17)	57	8,11 (3,16)	-2,55 [-10,16; 5,07] 0,5124	-0,11 [-0,43; 0,21]

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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	179	23,17 (24,95)	105	7,72 (2,30)	123	21,79 (27,12)	52	6,08 (3,28)	1,64 [-6,22; 9,50] 0,6830	0,07 [-0,26; 0,40]
Zyklus 18	179	18,63 (22,77)	102	2,58 (2,33)	123	24,00 (27,80)	50	8,24 (3,37)	-5,65 [-13,70; 2,39] 0,1681	-0,24 [-0,58; 0,10]
Zyklus 19	179	20,96 (23,73)	97	4,90 (2,38)	123	19,26 (25,11)	45	1,95 (3,54)	2,95 [-5,42; 11,31] 0,4898	0,13 [-0,23; 0,48]
Zyklus 20	179	20,88 (22,58)	91	6,28 (2,45)	123	13,51 (19,97)	37	-0,98 (3,84)	7,26 [-1,68; 16,20] 0,1112	0,31 [-0,07; 0,69]
Zyklus 21	179	22,65 (24,91)	78	7,98 (2,62)	123	22,22 (22,03)	30	7,02 (4,22)	0,96 [-8,78; 10,69] 0,8473	0,04 [-0,38; 0,46]
Zyklus 22	179	24,40 (24,20)	56	8,34 (3,02)	123	15,94 (22,18)	23	1,00 (4,82)	7,34 [-3,80; 18,48] 0,1965	0,32 [-0,17; 0,81]
Zyklus 23	179	17,54 (21,56)	38	1,77 (3,58)	123	27,45 (21,20)	17	16,27 (5,66)	-14,51 [-27,63; -1,39] 0,0302	-0,65 [-1,23; -0,06]
Zyklus 24	179	23,19 (23,43)	23	6,86 (4,57)	123	20,00 (17,21)	10	3,77 (7,17)	3,09 [-13,56; 19,74] 0,7161	0,14 [-0,61; 0,89]
Zyklus 25	179	21,57 (20,21)	17	3,90 (5,44)	123	27,78 (25,09)	6	10,64 (9,55)	-6,74 [-28,26; 14,78] 0,5391	-0,30 [-1,25; 0,65]
Schlafstörungen										
Zyklus 1	179	24,90 (31,93)	166	NE	123	22,71 (30,95)	113	NE	NE	NE

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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 2	179	25,64 (29,55)	169	0,93 (1,89)	123	26,02 (30,65)	114	2,21 (2,34)	-1,27 [-7,16; 4,61] 0,6713	-0,05 [-0,29; 0,19]
Zyklus 3	179	23,02 (27,53)	168	-1,38 (1,90)	123	24,70 (27,85)	112	1,25 (2,35)	-2,62 [-8,55; 3,31] 0,3863	-0,11 [-0,35; 0,13]
Zyklus 4	179	23,37 (27,43)	164	-2,24 (1,92)	123	25,76 (28,79)	110	2,11 (2,37)	-4,35 [-10,34; 1,63] 0,1541	-0,18 [-0,42; 0,07]
Zyklus 5	179	25,88 (28,62)	161	0,15 (1,94)	123	24,04 (29,18)	104	0,85 (2,43)	-0,69 [-6,79; 5,40] 0,8231	-0,03 [-0,28; 0,22]
Zyklus 6	179	23,87 (26,25)	155	-1,22 (1,97)	123	23,00 (30,22)	100	0,57 (2,48)	-1,79 [-7,99; 4,41] 0,5713	-0,07 [-0,32; 0,18]
Zyklus 7	179	24,89 (25,08)	150	0,36 (2,00)	123	27,72 (30,23)	95	4,01 (2,54)	-3,65 [-9,98; 2,69] 0,2589	-0,15 [-0,41; 0,11]
Zyklus 8	179	25,52 (26,65)	145	0,49 (2,03)	123	24,18 (25,85)	91	-1,27 (2,60)	1,76 [-4,71; 8,23] 0,5936	0,07 [0,19; 0,33]
Zyklus 9	179	26,33 (26,55)	138	2,30 (2,08)	123	23,86 (28,57)	88	-0,47 (2,65)	2,78 [-3,83; 9,38] 0,4094	0,11 [-0,16; 0,38]
Zyklus 10	179	26,07 (28,82)	133	1,96 (2,12)	123	23,81 (28,14)	84	-0,28 (2,71)	2,25 [-4,51; 9,00] 0,5144	0,09 [-0,18; 0,37]
Zyklus 11	179	24,87 (28,55)	130	1,08 (2,15)	123	27,78 (28,13)	78	4,98 (2,81)	-3,90 [-10,84; 3,04] 0,2709	-0,16 [-0,44; 0,12]
Zyklus 12	179	25,46 (26,04)	127	1,66 (2,18)	123	20,83 (26,50)	72	-1,87 (2,93)	3,52 [-3,64; 10,68] 0,3349	0,14 [-0,15; 0,43]
Zyklus 13	179	22,31 (25,24)	121	-1,78 (2,22)	123	22,89 (27,35)	67	0,33 (3,04)	-2,11 [-9,49; 5,27] 0,5755	-0,09 [-0,39; 0,21]
Zyklus 14	179	21,75 (24,41)	118	-2,02 (2,26)	123	21,72 (30,10)	66	-1,13 (3,09)	-0,90 [-8,40; 6,60] 0,8145	-0,04 [-0,34; 0,27]

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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	179	20,54 (24,20)	112	-2,93 (2,31)	123	22,04 (28,27)	62	-1,21 (3,16)	-1,72 [-9,39; 5,96] 0,6612	-0,07 [-0,38; 0,24]
Zyklus 16	179	23,24 (24,64)	109	-1,21 (2,35)	123	21,05 (27,91)	57	-3,14 (3,28)	1,93 [-5,99; 9,86] 0,6327	0,08 [-0,24; 0,40]
Zyklus 17	179	23,49 (26,92)	105	0,30 (2,39)	123	18,59 (28,33)	52	-5,41 (3,42)	5,71 [-2,46; 13,89] 0,1708	0,23 [-0,10; 0,57]
Zyklus 18	179	20,26 (24,89)	102	-2,66 (2,43)	123	20,00 (27,77)	50	-2,83 (3,51)	0,17 [-8,20; 8,53] 0,9687	0,01 [-0,33; 0,35]
Zyklus 19	179	17,53 (22,61)	97	-5,50 (2,48)	123	25,19 (31,91)	45	2,33 (3,68)	-7,83 [-16,54; 0,87] 0,0776	-0,32 [-0,68; 0,04]
Zyklus 20	179	22,34 (24,37)	91	-0,99 (2,55)	123	20,72 (27,61)	37	0,27 (4,00)	-1,26 [-10,55; 8,04] 0,7910	-0,05 [-0,43; 0,33]
Zyklus 21	179	22,65 (23,72)	78	-0,78 (2,72)	123	24,44 (31,48)	30	3,75 (4,38)	-4,53 [-14,65; 5,59] 0,3799	-0,19 [-0,61; 0,23]
Zyklus 22	179	19,64 (22,72)	56	-5,54 (3,13)	123	27,54 (32,80)	23	4,65 (5,00)	-10,19 [-21,76; 1,38] 0,0843	-0,43 [-0,92; 0,06]
Zyklus 23	179	16,67 (22,92)	38	-7,52 (3,72)	123	35,29 (34,30)	17	12,46 (5,87)	-19,98 [-33,60; 6,36] 0,0041	-0,86 [-1,44; -0,27]
Zyklus 24	179	18,84 (24,26)	23	-5,80 (4,74)	123	36,67 (33,15)	10	9,23 (7,44)	-15,03 [-32,31; 2,24] 0,0880	-0,65 [-1,41; 0,10]
Zyklus 25	179	19,61 (26,51)	17	-8,17 (5,65)	123	38,89 (38,97)	6	12,43 (9,90)	-20,16 [-42,91; 1,72]	-0,88 [-1,82; 0,07]

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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]**
									0,0705	
Appetitverlust										
Zyklus 1	179	12,65 (23,94)	166	NE	123	13,57 (24,25)	113	NE	NE	NE
Zyklus 2	179	11,83 (23,10)	169	-0,77 (1,53)	123	11,40 (24,62)	114	-0,42 (1,90)	-0,35 [-5,13; 4,43] 0,8864	-0,02 [-0,26; 0,22]
Zyklus 3	179	9,33 (20,29)	168	-3,62 (1,54)	123	11,31 (23,91)	112	-0,67 (1,91)	-2,95 [-7,77; 1,87] 0,2298	-0,15 [-0,39; 0,09]
Zyklus 4	179	7,52 (15,81)	164	-4,54 (1,56)	123	10,91 (22,17)	110	-0,59 (1,93)	-3,95 [-8,81; 0,91] 0,1108	-0,20 [-0,44; 0,05]
Zyklus 5	179	7,87 (16,46)	161	-4,20 (1,57)	123	6,73 (15,67)	104	-4,92 (1,98)	0,72 [-4,23; 5,67] 0,7754	0,04 [-0,21; 0,28]
Zyklus 6	179	7,96 (17,85)	155	-4,62 (1,60)	123	12,00 (23,46)	100	0,10 (2,01)	-4,72 [-9,76; 0,31] 0,0660	-0,24 [-0,49; 0,02]
Zyklus 7	179	9,11 (20,03)	150	-2,58 (1,62)	123	10,53 (23,45)	95	-0,66 (2,06)	-1,92 [-7,07; 3,22] 0,4638	-0,10 [-0,35; 0,16]
Zyklus 8	179	9,43 (19,13)	145	-2,51 (1,65)	123	12,09 (23,58)	91	0,31 (2,11)	-2,82 [-8,07; 2,44] 0,2939	-0,14 [-0,40; 0,12]
Zyklus 9	179	8,45 (18,48)	138	-2,65 (1,69)	123	12,12 (24,33)	88	0,25 (2,15)	-2,91 [-8,27; 2,46] 0,2885	-0,15 [-0,41; 0,12]
Zyklus 10	179	7,02 (17,91)	133	-4,33 (1,72)	123	11,90 (22,34)	84	-0,14 (2,21)	-4,19 [-9,67; 1,30] 0,1348	-0,21 [-0,48; 0,07]
Zyklus 11	179	10,00 (19,31)	130	-1,50 (1,75)	123	11,11 (20,57)	78	0,30 (2,29)	-1,80 [-7,44; 3,84] 0,5324	-0,09 [-0,37; 0,19]
Zyklus 12	179	9,97 (18,46)	127	-1,21 (1,77)	123	8,80 (20,17)	72	-2,47 (2,38)	1,26 [-4,56; 7,08] 0,6710	0,06 [-0,23; 0,35]
Zyklus 13	179	6,34 (15,10)	121	-5,49 (1,81)	123	7,46 (19,95)	67	-3,69 (2,47)	-1,80 [-7,80; 4,20] 0,5568	-0,09 [-0,39; 0,21]

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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 14	179	10,45 (18,33)	118	-1,06 (1,84)	123	12,12 (23,12)	66	0,01 (2,51)	-1,07 [-7,16; 5,03] 0,7313	-0,05 [-0,36; 0,25]
Zyklus 15	179	8,33 (17,62)	112	-2,98 (1,88)	123	10,75 (18,87)	62	-0,69 (2,57)	-2,30 [-8,54; 3,94] 0,4703	-0,11 [-0,43; 0,20]
Zyklus 16	179	9,79 (20,44)	109	-1,82 (1,91)	123	9,36 (18,64)	57	-1,62 (2,67)	-0,21 [-6,65; 6,23] 0,9498	-0,01 [-0,33; 0,31]
Zyklus 17	179	9,21 (18,77)	105	-1,84 (1,94)	123	12,18 (22,89)	52	2,07 (2,78)	-3,91 [-10,55; 2,74] 0,2487	-0,20 [-0,53; 0,14]
Zyklus 18	179	10,13 (19,78)	102	-1,46 (1,97)	123	12,67 (23,22)	50	2,52 (2,85)	-3,98 [-10,78; 2,82] 0,2508	-0,20 [-0,54; 0,14]
Zyklus 19	179	7,56 (17,68)	97	-3,06 (2,01)	123	11,11 (17,41)	45	1,54 (2,99)	-4,60 [-11,67; 2,47] 0,2025	-0,23 [-0,59; 0,12]
Zyklus 20	179	10,26 (20,30)	91	-0,33 (2,07)	123	9,91 (19,03)	37	-0,82 (3,25)	0,49 [-7,06; 8,05] 0,8981	0,02 [-0,36; 0,41]
Zyklus 21	179	9,40 (19,29)	78	-1,02 (2,22)	123	17,78 (28,68)	30	6,23 (3,57)	-7,25 [-15,48; 0,98] 0,0842	-0,37 [-0,79; 0,05]
Zyklus 22	179	13,10 (19,78)	56	1,40 (2,55)	123	17,39 (28,19)	23	7,73 (4,07)	-6,32 [-15,74; 3,09] 0,1881	-0,33 [-0,82; 0,16]
Zyklus 23	179	13,16 (23,94)	38	0,87 (3,03)	123	13,73 (29,01)	17	3,70 (4,78)	-2,83 [-13,92; 8,26] 0,6171	-0,15 [-0,73; 0,44]
Zyklus 24	179	10,14 (18,63)	23	-0,46 (3,86)	123	16,67 (28,33)	10	8,21 (6,06)	-8,67 [-22,75; 5,41] 0,2272	-0,46 [-1,22; 0,29]

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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 25	179	11,76 (16,42)	17	-1,84 (4,60)	123	11,11 (17,21)	6	2,69 (8,07)	-4,53 [-22,72; 13,66] 0,6254	-0,24 [-1,119; 0,71]
Obstipation										
Zyklus 1	179	10,04 (21,86)	166	NE	123	11,50 (23,47)	113	NE	NE	NE
Zyklus 2	179	11,64 (23,06)	169	0,89 (1,38)	123	7,89 (18,97)	114	-2,57 (1,72)	3,46 [-0,87; 7,78] 0,1170	0,19 [-0,05; 0,43]
Zyklus 3	179	7,54 (18,49)	168	-3,26 (1,40)	123	11,01 (23,84)	112	0,36 (1,73)	-3,26 [-7,98; 0,73] 0,1028	-0,20 [-0,44; 0,04]
Zyklus 4	179	7,72 (17,94)	164	-3,82 (1,41)	123	10,30 (22,00)	110	-0,86 (1,74)	-2,96 [-7,35; 1,44] 0,1872	-0,16 [-0,41; 0,08]
Zyklus 5	179	8,70 (18,07)	161	-2,06 (1,42)	123	9,62 (18,97)	104	-1,61 (1,78)	-0,45 [-4,92; 4,03] 0,8443	-0,02 [-0,27; 0,22]
Zyklus 6	179	7,96 (18,25)	155	-3,45 (1,44)	123	10,33 (19,93)	100	-1,35 (1,82)	-2,09 [-6,64; 2,46] 0,3670	-0,12 [-0,37; 0,14]
Zyklus 7	179	8,00 (18,39)	150	-2,58 (1,47)	123	11,23 (23,12)	95	-0,55 (1,86)	-2,03 [-6,68; 2,62] 0,3912	-0,11 [-0,37; 0,14]
Zyklus 8	179	7,13 (16,29)	145	-3,91 (1,49)	123	12,09 (21,95)	91	0,29 (1,91)	-4,20 [-8,95; 0,55] 0,0834	-0,23 [-0,50; 0,03]
Zyklus 9	179	8,21 (17,47)	138	-2,45 (1,53)	123	9,85 (19,02)	88	-2,20 (1,95)	-0,25 [-5,10; 4,60] 0,9197	-0,01 [-0,28; 0,25]
Zyklus 10	179	6,27 (14,88)	133	-3,60 (1,55)	123	14,68 (25,53)	84	2,54 (1,99)	-6,14 [-11,10; -1,18] 0,0152	-0,34 [-0,61; -0,07]
Zyklus 11	179	6,92 (14,79)	130	-3,14 (1,58)	123	11,54 (22,68)	78	0,16 (2,06)	-3,29 [-8,39; 1,80] 0,2054	-0,18 [-0,46; 0,10]
Zyklus 12	179	8,92 (18,04)	127	-1,71 (1,60)	123	12,04 (23,27)	72	0,98 (2,15)	-2,68 [-7,94; 2,57] 0,3167	-0,15 [-0,44; 0,14]

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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	179	7,71 (17,62)	121	-3,46 (1,63)	123	11,44 (20,56)	67	0,34 (2,23)	-3,80 [-9,22; 1,61] 0,1687	-0,21 [-0,51; 0,09]
Zyklus 14	179	7,06 (16,22)	118	-3,52 (1,66)	123	12,63 (21,69)	66	1,77 (2,26)	-5,29 [-10,80; 0,21] 0,0596	-0,29 [-0,59; 0,01]
Zyklus 15	179	9,23 (19,09)	112	-1,16 (1,70)	123	11,29 (22,54)	62	0,81 (2,32)	-1,97 [-7,61; 3,67] 0,4935	-0,11 [-0,42; 0,20]
Zyklus 16	179	8,56 (16,61)	109	-0,79 (1,73)	123	9,94 (19,89)	57	0,91 (2,41)	-1,70 [-7,52; 4,11] 0,5657	-0,09 [-0,42; 0,23]
Zyklus 17	179	6,98 (16,47)	105	-3,67 (1,76)	123	10,26 (23,37)	52	1,15 (2,51)	-4,82 [-10,82; 1,19] 0,1157	-0,27 [-0,60; 0,07]
Zyklus 18	179	6,54 (15,58)	102	-3,81 (1,78)	123	12,67 (23,22)	50	3,31 (2,57)	-7,12 [-13,26; -0,97] 0,0232	-0,39 [-0,73; -0,05]
Zyklus 19	179	5,15 (14,70)	97	-4,81 (1,82)	123	11,11 (22,47)	45	0,29 (2,70)	-5,10 [-11,49; 1,28] 0,1174	-0,28 [-0,64; 0,07]
Zyklus 20	179	6,59 (14,25)	91	-3,04 (1,87)	123	10,81 (24,91)	37	-0,09 (2,93)	-2,95 [-9,77; 3,87] 0,3964	-0,17 [-0,55; 0,22]
Zyklus 21	179	5,98 (12,87)	78	-3,11 (2,00)	123	17,78 (27,31)	30	6,40 (3,22)	-9,51 [-16,94; -2,09] 0,0121	-0,54 [-0,96; -0,12]
Zyklus 22	179	7,14 (13,80)	56	-2,62 (2,30)	123	11,59 (23,80)	23	0,68 (3,67)	-3,30 [-11,78; 5,29] 0,4462	-0,19 [-0,68; 0,30]
Zyklus 23	179	6,14 (13,10)	38	-3,16 (2,73)	123	13,73 (29,01)	17	2,08 (4,30)	-5,25 [-15,23; 4,74] 0,3031	-0,31 [-0,89; 0,28]
Zyklus 24	179	1,45	23	-7,16	123	13,33	10	2,23	-9,38	-0,56

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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]**
		(6,95)		(3,47)		(23,31)		(5,45)	[-22,04; 3,28] 0,1462	[-1,31; 0,19]
Zyklus 25	179	1,96 (8,08)	17	-7,60 (4,14)	123	16,67 (27,89)	6	0,02 (7,25)	-7,62 [-23,97; 8,73] 0,3611	-0,44 [-1,39; 0,51]
Diarrhö										
Zyklus 1	179	7,63 (18,22)	166	NE	123	7,44 (15,31)	112	NE	NE	NE
Zyklus 2	179	9,07 (18,81)	169	1,38 (1,36)	123	6,43 (13,94)	114	-0,55 (1,69)	1,94 [-2,31; 6,18] 0,3715	0,11 [-0,13; 0,35]
Zyklus 3	179	8,13 (16,91)	168	0,31 (1,37)	123	9,82 (17,69)	112	3,07 (1,70)	-2,75 [-7,04; 1,53] 0,2076	-0,15 [-0,39; 0,09]
Zyklus 4	179	8,74 (18,41)	164	0,35 (1,38)	123	6,67 (14,84)	110	-1,09 (1,72)	1,44 [-2,89; 5,76] 0,5146	0,08 [-0,16; 0,32]
Zyklus 5	179	9,11 (18,25)	161	1,34 (1,40)	123	10,58 (18,73)	104	3,51 (1,77)	-2,17 [-6,59; 2,25 0,3352	-0,12 [-0,37; 0,13]
Zyklus 6	179	10,32 (19,58)	155	2,10 (1,42)	123	15,33 (26,56)	100	7,77 (1,80)	-5,67 [-10,16; -1,18] 0,0134	-0,32 [-0,57; -0,07]
Zyklus 7	179	10,44 (19,36)	150	2,29 (1,44)	123	9,82 (20,56)	95	2,94 (1,85)	-0,64 [-5,24; 3,95] 0,7833	-0,04 [-0,29; 0,22]
Zyklus 8	179	8,28 (17,36)	145	0,22 (1,47)	123	9,52 (19,43)	91	3,01 (1,88)	-2,79 [-7,47; 1,90] 0,2433	-0,16 [-0,42; 0,11]
Zyklus 9	179	6,52 (13,87)	138	-1,44 (1,50)	123	12,50 (18,44)	88	4,28 (1,92)	-5,72 [-10,49; -0,94] 0,0190	-0,32 [-0,59; -0,05]
Zyklus 10	179	9,77 (20,83)	133	0,55 (1,53)	123	13,10 (20,71)	84	6,02 (1,96)	-5,47 [-10,36; -0,59] 0,0280	-0,31 [-0,58; -0,03]
Zyklus 11	179	8,21 (19,05)	130	-0,65 (1,55)	123	14,96 (21,92)	78	8,17 (2,04)	-8,82 [-13,85; -	-0,50 [-0,78; -0,21]

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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]**
									3,80] 0,0006	
Zyklus 12	179	8,40 (16,78)	127	0,77 (1,57)	123	10,65 (20,04)	72	3,28 (2,13)	-2,51 [-7,70; 2,68] 0,3436	-0,14 [-0,43; 0,15]
Zyklus 13	179	7,99 (16,68)	121	0,25 (1,61)	123	9,95 (16,43)	67	2,52 (2,20)	-2,28 [-7,63; 3,07] 0,4041	-0,13 [-0,43; 0,17]
Zyklus 14	179	6,78 (16,63)	118	-1,24 (1,63)	123	11,62 (18,01)	66	4,40 (2,23)	-5,64 [-11,06; -0,22] 0,0414	-0,32 [-0,62; -0,01]
Zyklus 15	179	9,52 (19,21)	112	1,53 (1,67)	123	9,68 (19,45)	62	1,76 (2,28)	-0,22 [-5,78; 5,33] 0,9375	-0,01 [-0,32; 0,30]
Zyklus 16	179	10,70 (21,22)	109	2,87 (1,70)	123	8,19 (15,79)	57	0,58 (2,38)	2,29 [-3,45; 8,04] 0,4334	0,13 [-0,19; 0,45]
Zyklus 17	179	10,79 (20,93)	105	2,86 (1,73)	123	10,90 (20,58)	52	3,63 (2,48)	-0,77 [-6,69; 5,16] 0,7998	-0,04 [-0,38; 0,29]
Zyklus 18	179	7,84 (17,03)	102	-0,42 (1,75)	123	10,00 (16,84)	50	2,38 (2,54)	-2,80 [-8,86; 3,25] 0,3641	-0,16 [-0,50; 0,18]
Zyklus 19	179	6,53 (16,41)	97	-1,52 (1,79)	123	9,63 (16,85)	45	0,62 (2,68)	-2,14 [-8,45; 4,18] 0,5076	-0,12 [-0,48; 0,24]
Zyklus 20	179	6,23 (16,41)	91	-1,20 (1,85)	123	8,11 (14,50)	37	1,03 (2,93)	-2,23 [-9,02; 4,55] 0,5190	-0,13 [-0,51; 4,55]
Zyklus 21	179	5,56 (13,61)	78	-2,44 (1,99)	123	7,78 (16,80)	30	-0,19 (3,22)	-2,25 [-9,68; 5,18] 0,5529	-0,13 [-0,55; 0,29]
Zyklus 22	179	8,93 (19,58)	56	1,44 (2,32)	123	11,59 (19,09)	23	4,08 (3,70)	-2,64 [-11,21; 5,93] 0,5462	-0,15 [-0,64; 0,34]
Zyklus 23	179	9,65 (23,13)	38	0,89 (2,78)	123	15,69 (20,81)	17	7,90 (4,37)	-7,01 [-17,16; 3,14] 0,1759	-0,40 [-0,99; 0,18]

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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 24	179	7,25 (14,06)	23	-1,12 (3,57)	123	16,67 (17,57)	10	8,90 (5,60)	-10,01 [-23,03; 3,00] 0,1316	-0,58 [-1,33; 0,17]
Zyklus 25	179	5,88 (17,62)	17	-1,27 (4,23)	123	16,67 (18,26)	6	8,41 (7,51)	-9,68 [-26,55; 7,19] 0,2606	-0,55 [-1,50; 0,41]
Finanzielle Schwierigkeiten										
Zyklus 1	179	19,28 (27,51)	166	NE	123	21,13 (28,30)	112	NE	NE	NE
Zyklus 2	179	18,15 (26,47)	169	-1,83 (1,72)	123	21,93 (28,68)	114	1,42 (2,15)	-3,25 [-8,65; 2,14] 0,2368	-0,14 [-0,38; 0,09]
Zyklus 3	179	16,67 (25,27)	168	-2,45 (1,73)	123	19,05 (28,55)	112	-1,47 (2,16)	-0,98 [-6,41; 4,44] 0,7230	-0,04 [-0,28; 0,20]
Zyklus 4	179	17,28 (24,62)	164	-2,38 (1,75)	123	21,21 (29,17)	110	0,34 (2,17)	-2,73 [-8,19; 2,74] 0,3285	-0,12 [-0,36; 0,12]
Zyklus 5	179	17,60 (25,29)	161	-1,52 (1,76)	123	18,91 (29,66)	104	-1,36 (2,22)	-0,16 [-5,72; 5,40] 0,9547	-0,01 [-0,25; 0,24]
Zyklus 6	179	17,42 (25,01)	155	-2,00 (1,79)	123	21,33 (29,78)	100	0,27 (2,26)	-2,27 [-7,92; 3,38] 0,4304	-0,10 [-0,35; 0,15]
Zyklus 7	179	16,22 (24,65)	150	-1,84 (1,82)	123	20,70 (28,84)	95	0,09 (2,31)	-1,93 [-7,70; 3,83] 0,5110	-0,09 [-0,34; 0,17]
Zyklus 8	179	16,09 (23,93)	145	-2,66 (1,85)	123	21,25 (28,77)	91	0,35 (2,36)	-3,00 [-8,88; 2,87] 0,3164	-0,13 [-0,40; 0,13]
Zyklus 9	179	19,08 (28,73)	138	0,64 (1,88)	123	20,83 (28,28)	88	-0,52 (2,40)	1,17 [-4,83; 7,16] 0,7027	0,05 [-0,22; 0,32]
Zyklus 10	179	18,05 (24,79)	133	-0,56 (1,92)	123	20,24 (25,88)	84	-1,41 (2,46)	0,85 [-5,28; 6,97] 0,7865	0,04 [-0,24; 0,31]
Zyklus 11	179	18,46 (26,60)	130	-0,60 (1,95)	123	20,09 (28,60)	78	-0,32 (2,54)	-0,29 [-6,57; 6,00] 0,9287	-0,01 [-0,29; ,27]

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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	179	16,80 (25,14)	127	-1,79 (1,98)	123	20,83 (25,90)	72	0,41 (2,64)	-2,20 [-8,67; 4,28] 0,5056	-0,10 [-0,39; 0,19]
Zyklus 13	179	17,63 (23,20)	121	-0,44 (2,02)	123	19,90 (26,63)	67	-1,40 (2,74)	0,96 [-5,71; 7,63] 0,7772	0,04 [-0,26; 0,34]
Zyklus 14	179	14,97 (22,05)	118	-3,50 (2,05)	123	18,69 (27,51)	66	-2,11 (2,79)	-1,39 [-8,19; 5,41] 0,6883	-0,06 [-0,37; 0,24]
Zyklus 15	179	13,99 (23,94)	112	-4,17 (2,10)	123	19,89 (30,45)	62	-1,52 (2,86)	-2,66 [-9,61; 4,30] 0,4540	-0,12 [-0,43; 0,19]
Zyklus 16	179	16,21) (25,91)	109	-2,82 (2,13)	123	18,71 (27,47)	57	-1,51 (2,96)	-1,31 [-8,47; 5,86] 0,7208	-0,06 [-0,38; 0,26]
Zyklus 17	179	14,60 (22,61)	105	-3,35 (2,17)	123	21,79 (31,58)	52	1,25 (3,08)	-4,60 [-11,99; 2,79] 0,2220	-0,21 [-0,54; 0,13]
Zyklus 18	179	15,69 (23,31)	102	-3,04 (2,20)	123	20,67 (29,27)	50	-1,37 (3,17)	-1,66 [-9,23; 5,90] 0,6662	-0,07 [-0,41; 0,26]
Zyklus 19	179	15,81 (25,04)	97	-2,61 (2,25)	123	21,48 (28,56)	45	0,81 (3,31)	-3,42 [-11,27; 4,43] 0,3925	-0,15 [-0,51; 0,20]
Zyklus 20	179	16,12 (22,97)	91	-2,98 (2,31)	123	18,02 (26,75)	37	-1,47 (3,57)	-1,51 [-9,85; 6,82] 0,7216	-0,07 [-0,45; 0,31]
Zyklus 21	179	17,09 (24,47)	78	-3,43 (2,44)	123	15,56 (25,87)	30	-6,35 (3,90)	2,92 [-6,10; 11,94] 0,5258	0,14 [-0,28; 0,55]
Zyklus 22	179	13,69 (22,72)	56	-2,85 (2,77)	123	15,94 (26,34)	23	-6,90 (4,41)	4,05 [-6,16; 14,25] 0,4369	0,19 [-0,30; 0,68]
Zyklus 23	179	14,04 (21,41)	38	-4,10 (3,25)	123	21,57 (28,73)	17	-1,28 (5,14)	-2,82 [-14,74; 9,10] 0,6428	-0,14 [-0,72; 0,45]

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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 24	179	15,94 (19,77)	23	-3,34 (4,09)	123	22,00 (23,31)	10	-5,05 (6,44)	1,71 [-13,24; 16,65] 0,8227	0,09 [-0,67; 0,84]
Zyklus 25	179	15,69 (20,81)	17	-5,73 (4,90)	123	27,78 (25,09)	6	-2,77 (8,49)	-2,95 [-22,16; 16,25] 0,7630	-0,15 [-1,09; 0,80]

Datenschnitt: 07.02.2020

Niedrigere Werte zeigen eine bessere Lebensqualität an. Zyklen mit weniger als 20 Patienten sind nicht dargestellt.

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 Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und nach R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT, Zyklus, Interaktion zwischen Behandlung und Zyklus, sowie Interaktion zwischen Anzahl vorheriger und R-ISS Stadien als feste kategorische Wirkfaktoren.

Die Ko-Varianzstruktur der R Matrix im MMRM ist AR(1).

Abkürzungen: CfB: Change from Baseline; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; LS- Mean: Least squares means; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurements; MW: Mittelwert; NE: not estimable (nicht berechenbar); R-ISS: Revised International Staging System, SD: Standardabweichung (standard deviation), SE: Standardfehler (standard error)

Quelle: Sanofi 2021a

Die MMRM-Analyse der mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen krankheitsbedingten Symptome zum Datenschnitt 07. Februar 2020 zeigen für folgende Parameter einen statistisch signifikanten Unterschied im Hedges‘ g zugunsten von IKd gegenüber Kd: Diarrhö (Zyklen 6, 9, 10, 11 und 14); Obstipation (Zyklen 10, 18 und 21) und Schlafstörungen (Zyklus 23). Bei allen anderen Parametern und zu allen anderen Zeitpunkten findet sich kein signifikanter Unterschied.

Bei dem Parameter Obstipation findet sich ab Zyklus 3 zudem eine eindeutige Tendenz mit einem zugunsten IKd gelegenen Hedges‘ g Wertes.

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 (IKEMA) 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-QLC-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 4-39: Operationalisierung von EORTC-QLC-MY20 (Krankheitssymptome, behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse)

Studie	Operationalisierung von EORTC-QLC-MY20 (Krankheitssymptome, behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse)
IKEMA	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 Krankheitssymptomen und behandlungsbedingten unerwünschten Effekte werden zur Erhebung der Morbidität eingesetzt. **Domäne EORTC QLQ-MY20 Krankheitssymptome und behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse** 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. Die Änderungen in den Skalen zu Krankheitssymptomen und behandlungsbedingten unerwünschten 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. Todesfälle sind als Zensierung 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 Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT, Zyklus, Interaktion zwischen Behandlung und Zyklus, sowie Interaktion zwischen vorherigen Therapielinien (1/ > 1) und R-ISS Stadium. 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, R-ISS: Revised International Staging System

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 4-40: 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
IKEMA	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 77,9 % für den IKd- und 78,5 % für den Kd-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 4-41: 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]**			
	IKd		**Kd**		**IKd**		**Kd**	
Anzahl der Patienten der Analyse-Population (N)	179		123		179		123	
	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	177	167 (94,4)	122	114 (93,4)	179	167 (93,3)	123	114 (92,7)
Zyklus 2	173	162 (93,6)	114	110 (96,5)	173	162 (93,6)	115	110 (95,7)
Zyklus 3	170	164 (96,5)	112	108 (96,4)	170	164 (96,5)	112	108 (96,4)
Zyklus 4	164	159 (97,0)	110	109 (99,1)	164	159 (97,0)	110	109 (99,1)
Zyklus 5	161	155 (96,3)	104	104 (100,0)	161	155 (96,3)	104	104 (100,0)
Zyklus 6	155	151 (97,4)	100	96 (96,0)	155	151 (97,4)	100	96 (96,0)
Zyklus 7	150	148 (98,7)	94	93 (98,9)	150	148 (98,7)	95	93 (97,9)
Zyklus 8	145	142 (97,9)	91	90 (98,9)	146	142 (97,3)	92	90 (97,8)
Zyklus 9	139	136 (97,8)	88	84 (95,5)	140	136 (97,1)	88	84 (95,5)
Zyklus 10	133	130 (97,7)	83	80 (96,4)	134	130 (97,0)	84	80 (95,2)
Zyklus 11	129	127 (98,5)	78	77 (98,7)	130	127 (97,7)	78	77 (98,7)
Zyklus 12	126	126 (100,0)	71	71 (100,0)	128	126 (98,4)	72	71 (98,6)
Zyklus 13	121	119 (98,4)	67	65 (97,0)	123	119 (96,8)	68	65 (95,6)
Zyklus 14	117	118 (100,9)	65	65 (100,0)	119	118 (99,2)	67	65 (97,0)
Zyklus 15	112	110 (98,2)	61	62 (101,6)	113	110 (97,4)	62	62 (100,0)

Endpunkt	Rücklaufquoten Population unter Behandlung[a]				Rücklaufquoten ITT-Population[b]			
	IKd		Kd		IKd		Kd	
Zyklus 16	109	107 (98,2)	57	56 (98,3)	109	107 (98,2)	57	56 (98,3)
Zyklus 17	105	105 (100,0)	53	51 (96,2)	105	105 (100,0)	53	51 (96,2)
Zyklus 18	102	98 (96,1)	48	49 (102,1)	102	98 (96,1)	50	49 (98,0)
Zyklus 19	94	93 (98,9)	43	45 (104,7)	98	93 (94,9)	46	45 (97,8)
Zyklus 20	82	91 (111,0)	32	37 (115,6)	97	91 (93,8)	40	37 (92,5)
Zyklus 21	59	76 (128,8)	24	30 (125,0)	92	76 (82,6)	35	30 (85,7)
Zyklus 22	39	56 (143,6)	19	21 (110,5)	80	56 (70,0)	32	21 (65,6)
Zyklus 23	25	38 (152,0)	10	17 (170,0)	64	38 (59,4)	27	17 (63,0)
Zyklus 24	17	23 (135,3)	7	10 (142,9)	44	23 (52,3)	21	10 (47,6)
Zyklus 25	6	17 (283,3)	5	6 (120,0)	31	17 (54,8)	12	6 (50,0)
Therapieende	75	60 (80,0)	79	62 (78,5)	77	60 (77,9)	79	62 (78,5)

Datenschnitt: 07.02.2020

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; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population

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 07. Februar 2020 Ergebnisse zu Therapieende von 77,9 % der Patienten der ITT-Population im IKd-Arm und 78,5 % der Patienten der ITT-Population im Kd-Arm verfügbar. Bis einschließlich Zyklus 21 lagen die Rücklaufquoten in beiden Behandlungsarmen bei durchgängig über 82 %. Bei denjenigen Patienten, die zu den entsprechenden Erhebungszeitpunkten unter Behandlung waren, umfasste die Rücklaufquote der Fragebögen 80,0 % im IKd-Arm und 78,5 % im Kd-Arm (Tabelle 4-41).

Tabelle 4-42: 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)

Endpunkt	**IKd**		**Kd**		**IKd vs. Kd**	
	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	97/179 (54,2)	12,65 [6,64; 19,65]	58/123 (47,2)	21,55 [9,27; NE]	1,22 [0,88; 1,69] 0,2405	0,2398
Nebenwirkungen der Behandlung	109/179 (60,9)	7,43 [5,55; 11,57]	63/123 (51,2)	13,54 [6,47; NE]	1,18 [0,87; 1,62] 0,2907	0,2902

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für IKd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT.

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

Quelle: Sanofi 2021a

In der Gesamtschau der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte der mittels EORTC QLQ-MY20 erhobenen krankheitsbedingten Symptome zum Datenschnitt 07. Februar 2020 wurde für keinen Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen.

Die Punktschätzer liegen für beide Parameter zugunsten der Zweifachkombination Kd gegenüber der Dreifachkombination IKd.

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

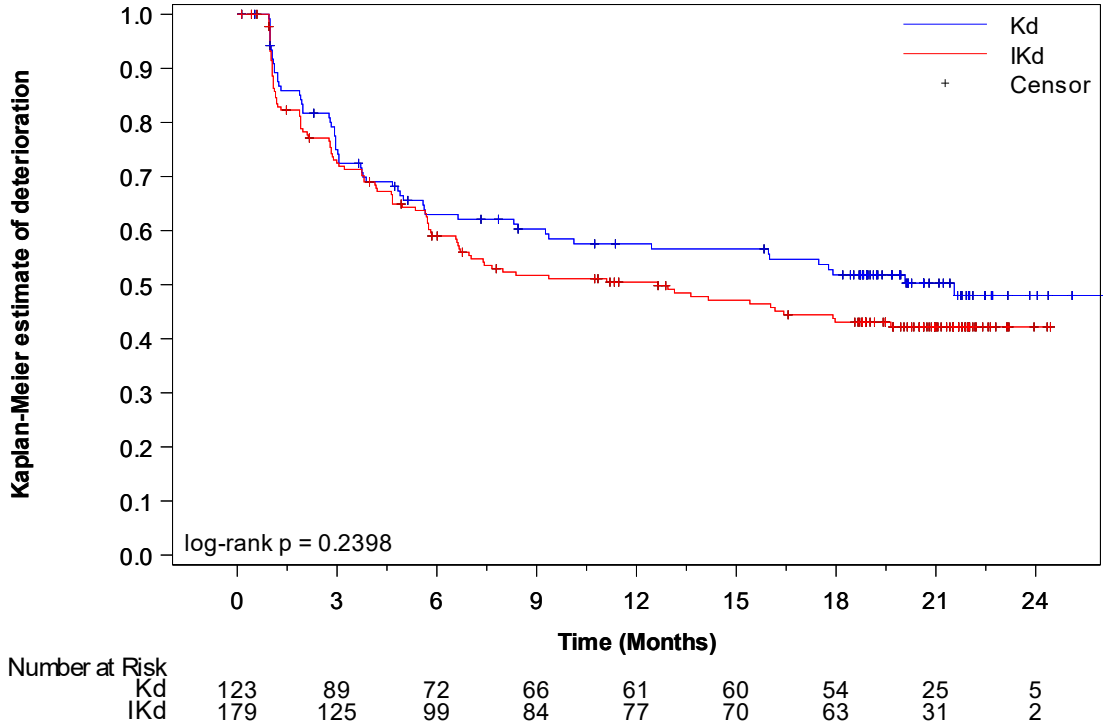


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung für EORTC QLQ-MY20 – Krankheitssymptome

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib+ Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

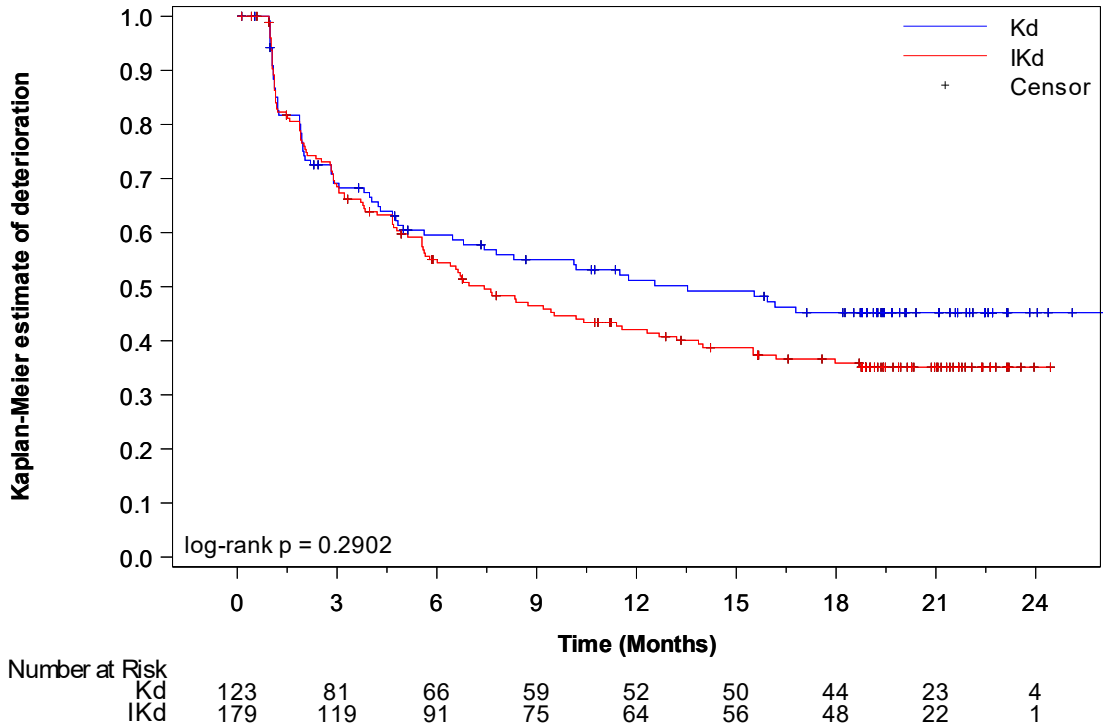


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung für EORTC QLQ-MY20 – Nebenwirkungen der Behandlung

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib+ Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 (Krankheitssymptome und behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte)

Endpunkt	**IKd**		**Kd**		**IKd vs. Kd**	
	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	39/179 (21,8)	NE [NE; NE]	29/123 (23,6)	NE [23,06; NE]	0,88 [0,54; 1,43] 0,6012	0,6010
Nebenwirkungen der Behandlung	47/179 (26,3)	NE [NE; NE]	34/123 (27,6)	NE [24,02; NE]	0,92 [0,59; 1,43] 0,6997	0,6996

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IKd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT.

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

Quelle: Sanofi 2021a

In der Gesamtschau der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte der mittels EORTC QLQ-MY20 erhobenen krankheitsbedingten Symptome zum Datenschnitt 07. Februar 2020 wurde für keinen Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen.

Die Punktschätzer liegen für beide Parameter zugunsten der Dreifachkombination IKd gegenüber der Zweifachkombination Kd.

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

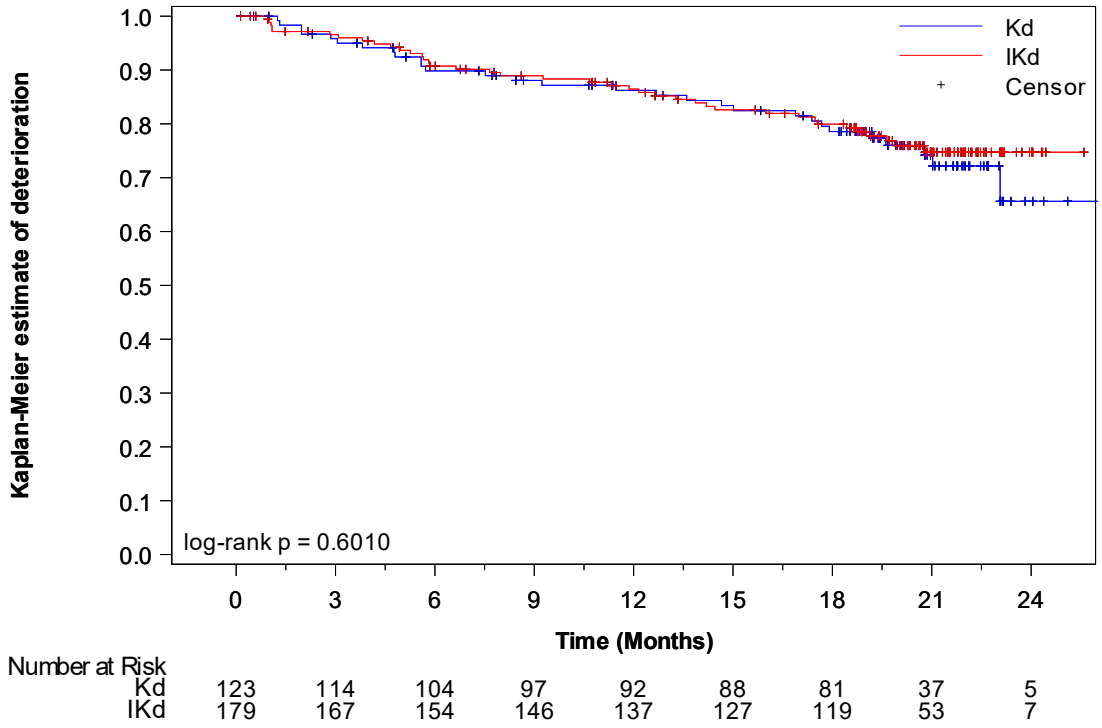


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Krankheitssymptome

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib+ Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

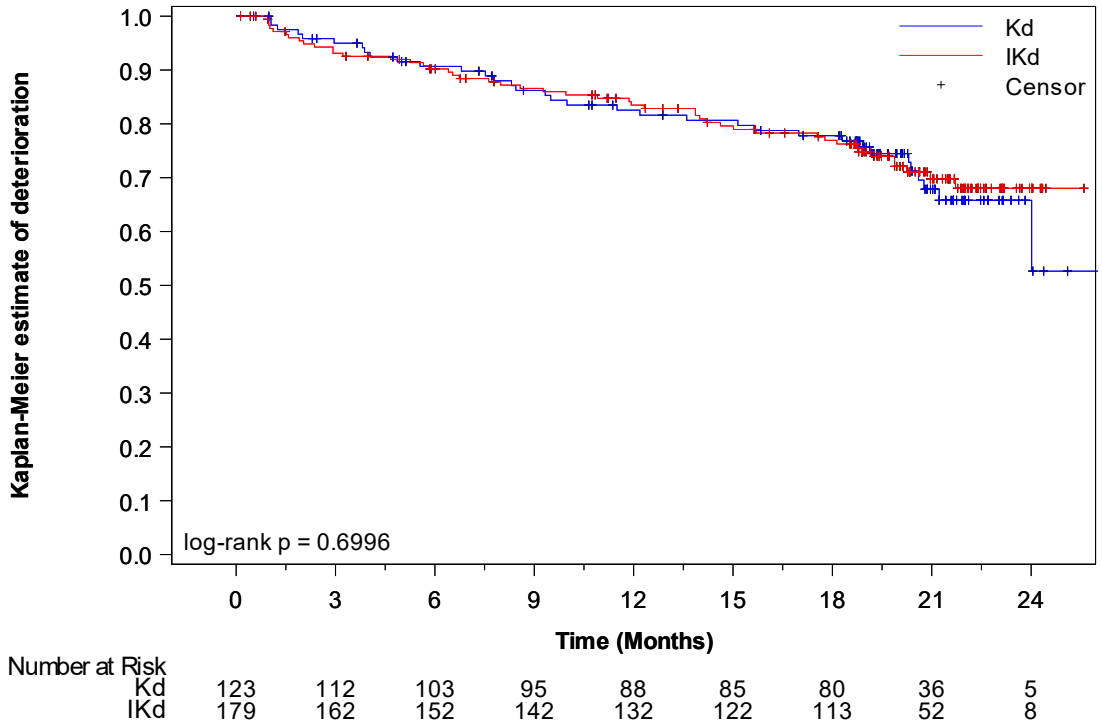


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Nebenwirkungen der Behandlung

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib+ Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

Tabelle 4-44: 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)

Endpunkt	**IKd**		**Kd**		**IKd vs. Kd**	
	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	111/179 (62,0)	3,06 [2,10; 6,51]	64/123 (52,0)	8,51 [2,83; NE]	1,28 [0,94; 1,75] 0,1195	0,1185
Nebenwirkungen der Behandlung	63/179 (35,2)	NE [NE; NE]	41/123 (33,3)	NE [NE; NE]	1,03 [0,69; 1,53] 0,8860	0,8856

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR > 1 zeigt einen Vorteil für IKd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT.

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

Quelle: Sanofi 2021a

In der Gesamtschau der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 10 Punkte der mittels EORTC QLQ-MY20 erhobenen krankheitsbedingten Symptome zum Datenschnitt 07. Februar 2020 wurde für keinen Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen.

Die Punktschätzer liegen für beide Parameter zugunsten der Dreifachkombination IKd gegenüber der Zweifachkombination Kd.

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

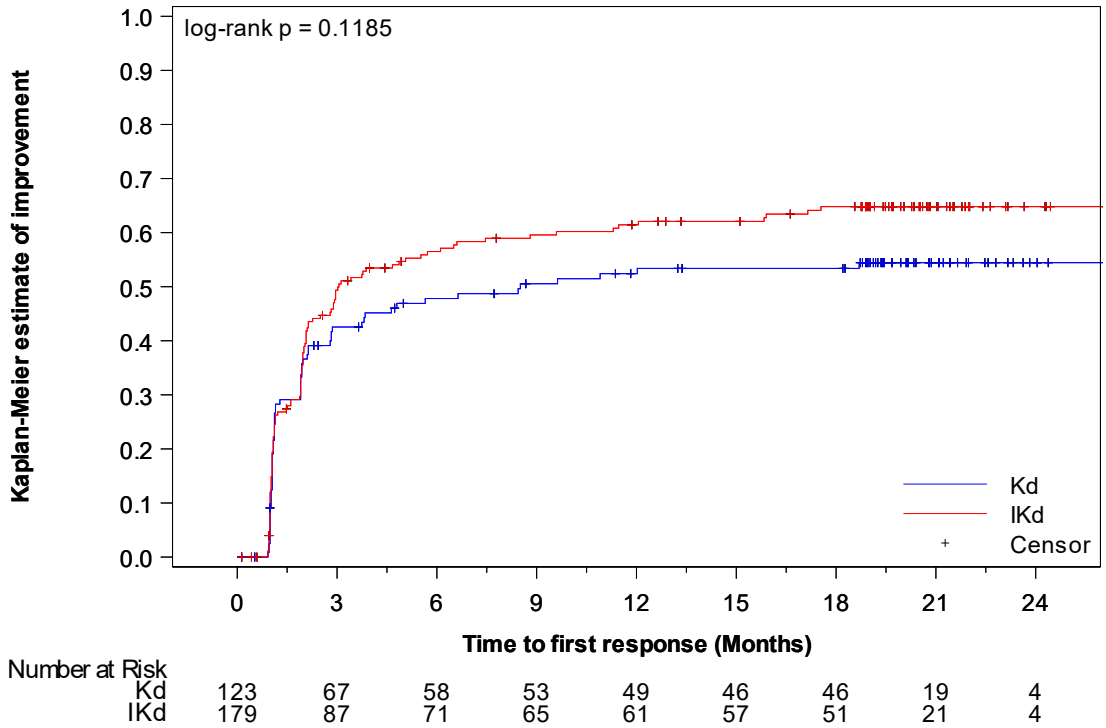


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-MY20 – Krankheitssymptome

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib+ Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

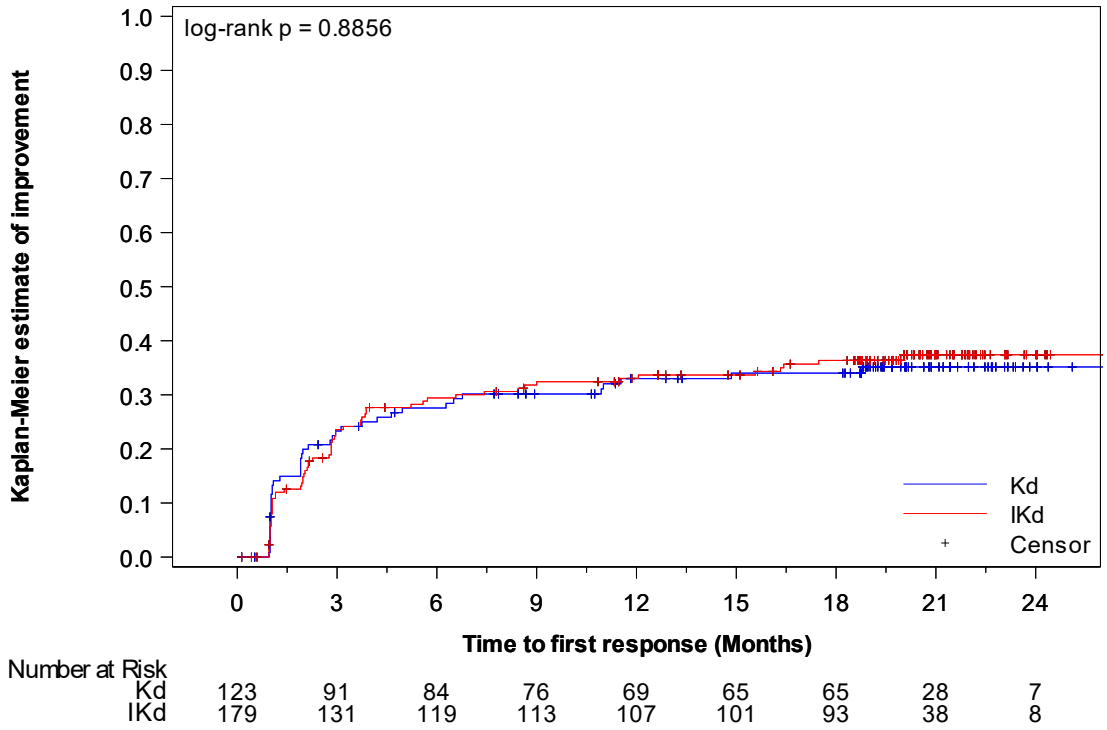


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-MY20 – Nebenwirkungen der Behandlung

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib+ Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-MY20 (Krankheitssymptome und behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte)

Endpunkt	**IKd**		**Kd**		**IKd vs. Kd**	
	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	58/179 (32,4)	NE [23,23; NE]	33/123 (26,8)	NE [NE; NE]	1,19 [0,77; 1,82] 0,4361	0,4356
Nebenwirkungen der Behandlung	23/179 (12,8)	NE [NE; NE]	11/123 (8,9)	NE [NE; NE]	1,52 [0,74; 3,15] 0,2555	0,2521

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR > 1 zeigt einen Vorteil für IKd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT.

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

Quelle: Sanofi 2021a

In der Gesamtschau der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte der mittels EORTC QLQ-MY20 erhobenen krankheitsbedingten Symptome zum Datenschnitt 07. Februar 2020 wurde für keinen Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen.

Der Punktschätzer liegt für beide Parameter zugunsten der Dreifachkombination IKd gegenüber der Zweifachkombination Kd.

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

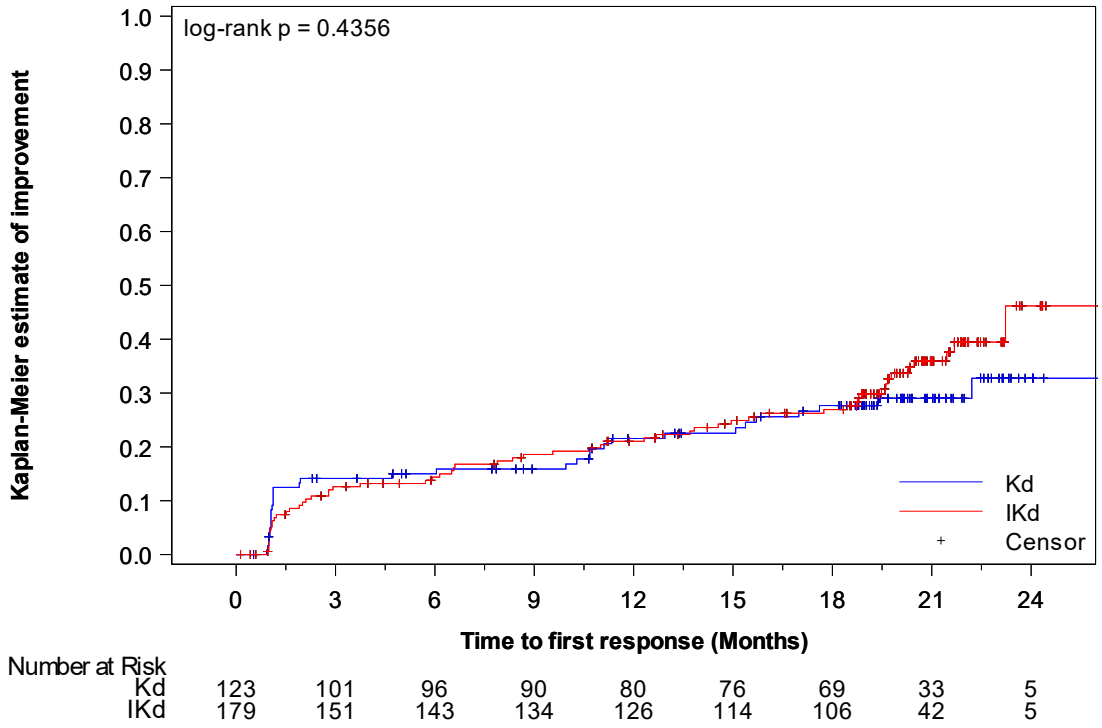


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-MY20 – Krankheitssymptome

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib+ Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

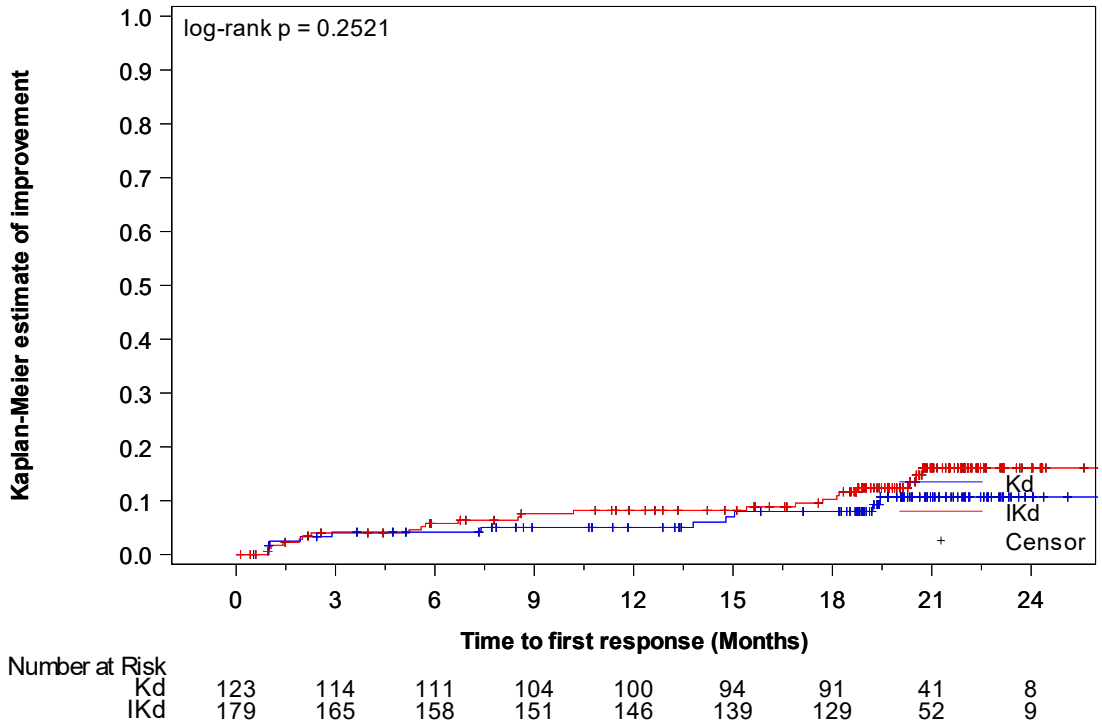


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-MY20 – Nebenwirkungen der Behandlung

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib+ Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

Tabelle 4-46: MMRM-Analyse des EORTC QLQ-MY20 Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Behandlung

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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										
Zyklus 1	179	24,02 (20,76)	167	NE	123	21,69 (19,67)	114	NE	NE	NE
Zyklus 2	179	20,69 (19,15)	170	-2,76 (1,19)	123	16,47 (18,09)	114	-5,69 (1,47)	2,93 [-0,77; 6,64] 0,1201	0,19 [-0,05; 0,43]
Zyklus 3	179	16,70 (16,30)	168	-6,69 (1,19)	123	14,19 (15,23)	112	-8,28 (1,48)	1,59 [-2,13; 5,31] 0,4021	0,10 [-0,14; 0,34]
Zyklus 4	179	16,40 (17,28)	164	-6,81 (1,20)	123	16,46 (17,31)	110	-5,88 (1,49)	-0,93 [-4,68; 2,82] 0,6268	-0,06 [-0,30; 0,18]

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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	179	17,43 (16,90)	161	-5,59 (1,21)	123	16,29 (18,68)	104	-6,17 (1,52)	0,59 [-3,22; 4,39] 0,7629	0,04 [-0,21; 0,28]
Zyklus 6	179	17,35 (17,70)	155	-5,28 (1,23)	123	15,50 (17,73)	100	-6,43 (1,54)	1,16 [-2,71; 5,03] 0,5575	0,08 [-0,18; 0,33]
Zyklus 7	179	17,96 (17,12)	150	-4,13 (1,25)	123	15,44 (16,63)	95	-6,44 (1,58)	2,31 [-1,64; 6,25] 0,2515	0,15 [-0,11; 0,41]
Zyklus 8	179	17,81 (17,96)	146	-4,57 (1,27)	123	15,02 (16,51)	91	-6,64 (1,61)	2,07 [-1,96; 6,09] 0,3134	0,13 [-0,13; 0,40]
Zyklus 9	179	17,63 (16,48)	139	-4,36 (1,29)	123	17,17 (17,70)	88	-5,93 (1,65)	1,57 [-2,53; 5,68] 0,4529	0,10 [-0,17; 0,37]
Zyklus 10	179	17,54 (17,47)	133	-4,36 (1,32)	123	16,07 (18,95)	84	-6,25 (1,68)	1,89 [-2,30; 6,09] 0,3769	0,12 [-0,15; 0,40]
Zyklus 11	179	15,64 (15,26)	130	-6,49 (1,34)	123	19,59 (20,19)	78	-2,79 (1,74)	-3,70 [-8,01; 0,60] 0,0919	-0,24 [-0,52; 0,04]
Zyklus 12	179	16,10 (15,93)	127	-6,51 (1,36)	123	16,98 (17,52)	72	-5,43 (1,81)	-1,08 [-5,51; 3,35] 0,6330	-0,07 [-0,36; 0,22]
Zyklus 13	179	16,85 (16,71)	121	-6,31 (1,38)	123	15,42 (18,57)	67	-7,33 (1,88)	1,02 [-3,56; 5,60] 0,6622	0,07 [-0,23; 0,37]
Zyklus 14	179	15,73 (15,19)	118	-7,01 (1,41)	123	14,48 (17,81)	66	-7,73 (1,92)	0,72 [-3,95; 5,40] 0,7625	0,05 [-0,26; 0,35]
Zyklus 15	179	18,01 (18,47)	112	-5,20 (1,44)	123	17,92 (19,49)	62	-5,08 (1,97)	-0,12 [-4,90; 4,67] 0,9621	-0,01 [-0,32; 0,30]
Zyklus 16	179	16,72 (15,59)	109	-6,28 (1,47)	123	14,13 (14,36)	57	-7,55 (2,04)	1,26 [-3,67; 6,19] 0,6159	0,08 [-0,24; 0,40]
Zyklus 17	179	18,84 (19,08)	105	-4,78 (1,49)	123	15,71 (17,25)	52	-6,32 (2,12)	1,54 [-3,55; 6,62] 0,5536	0,10 [-0,23; 0,43]
Zyklus 18	179	19,39 (17,87)	102	-3,97 (1,51)	123	15,44 (17,72)	50	-7,04 (2,18)	3,08 [-2,13; 8,28] 0,2470	0,20 [-0,14; 0,54]

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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 19	179	18,27 (18,30)	97	-4,76 (1,54)	123	15,93 (17,02)	45	-5,96 (2,28)	1,20 [-4,20; 6,60] 0,6619	0,08 [-0,28; 0,43]
Zyklus 20	179	19,41 (19,46)	91	-3,33 (1,58)	123	11,26 (13,83)	37	-9,58 (2,45)	6,25 [0,52; 11,97] 0,0324	0,42 [0,03; 0,80]
Zyklus 21	179	19,37 (17,72)	78	-3,96 (1,67)	123	11,85 (17,12)	30	-8,89 (2,68)	4,93 [-1,26; 11,12] 0,1185	0,33 [-0,09; 0,75]
Zyklus 22	179	19,64 (19,42)	56	-4,41 (1,88)	123	14,73 (17,78)	23	-7,29 (3,02)	2,89 [-4,10; 9,87] 0,4177	0,20 [-0,29; 0,69]
Zyklus 23	179	19,01 (17,83)	38	-4,87 (2,22)	123	14,38 (16,56)	17	-5,04 (3,52)	0,17 [-7,99; 8,33] 0,9673	0,01 [0,57; 0,60]
Zyklus 24	179	16,67 (17,25)	23	-6,58 (2,79)	123	12,78 (13,62)	10	-4,72 (4,40)	-1,85 [-12,06; 8,35] 0,7217	-0,14 [-0,89; 0,62]
Zyklus 25	179	14,05 (14,58)	17	-9,15 (3,35)	123	9,26 (11,48)	6	-9,54 (5,79)	0,39 [-12,71; 13,49] 0,9536	0,03 [-0,91; 0,97]
Nebenwirkungen der Behandlung										
Zyklus 1	179	14,69 (12,68)	167	NE	123	16,61 (15,21)	114	NE	NE	NE
Zyklus 2	179	16,07 (12,58)	170	1,22 (0,88)	123	17,21 (13,59)	114	1,70 (1,09)	-0,47 [-3,23; 2,28] 0,7365	-0,04 [-0,28; 0,20]
Zyklus 3	179	15,73 (12,84)	168	0,94 (0,89)	123	16,78 (14,66)	112	1,34 (1,10)	0,40 [-3,17; 2,38] 0,7785	-0,03 [-0,27; 0,21]
Zyklus 4	179	15,75 (13,04)	164	0,91 (0,90)	123	17,54 (15,38)	110	1,72 (1,11)	-0,81 [-3,61; 1,99] 0,5698	-0,07 [-0,31; 0,17]
Zyklus 5	179	17,05 (15,19)	161	2,11 (0,91)	123	18,38 (15,51)	104	2,88 (1,13)	-0,77 [-3,61; 2,07] 0,5939	-0,07 [-0,31; 0,18]

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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 6	179	16,39 (14,46)	155	1,67 (0,92)	123	17,81 (15,90)	100	1,28 (1,15)	-0,61 [-3,50; 2,28] 0,6794	-0,05 [-0,31; 0,20]
Zyklus 7	179	16,29 (13,56)	150	1,91 (0,93)	123	17,36 (14,21)	95	1,93 (1,18)	-0,02 [-2,97; 2,93] 0,9904	0,00 [-0,26; 0,26]
Zyklus 8	179	17,24 (13,88)	146	2,64 (0,95)	123	17,09 (14,43)	91	1,70 (1,21)	0,95 [-2,06; 3,95] 0,5372	0,08 [-0,18; 0,34]
Zyklus 9	179	15,89 (13,63)	139	1,53 (0,96)	123	17,36 (15,25)	88	1,94 (1,23)	-0,41 [-3,48; 2,66] 0,7939	-0,04 [-0,30; 0,23]
Zyklus 10	179	17,08 (14,46)	133	2,65 (0,98)	123	17,51 (14,46)	84	2,37 (1,26)	0,28 [-2,85; 3,42] 0,8591	0,02 [-0,25; 0,30]
Zyklus 11	179	16,50 (13,77)	130	2,07 (1,00)	123	18,84 (17,22)	78	4,18 (1,30)	-2,11 [-5,33; 1,11] 0,1981	-0,18 [-0,47; 0,10]
Zyklus 12	179	17,10 (14,11)	127	2,63 (1,01)	123	16,95 (15,83)	72	2,09 (1,35)	0,54 [-2,78; 3,86] 0,7489	0,05 [-0,24; 0,34]
Zyklus 13	179	16,35 (13,89)	121	1,36 (1,03)	123	16,58 (15,98)	67	1,95 (1,41)	-0,59 [-4,02; 2,84] 0,7358	-0,05 [-0,35; 0,25]
Zyklus 14	179	15,64 (13,66)	118	1,00 (1,05)	123	16,35 (16,49)	66	1,85 (1,44)	-0,86 [-4,35; 2,64] 0,6312	-0,07 [-0,38; 0,23]
Zyklus 15	179	15,82 (13,91)	112	1,38 (1,08)	123	17,08 (17,12)	62	2,70 (1,47)	-1,32 [-4,90; 2,26] 0,4689	-0,12 [-0,43; 0,20]
Zyklus 16	179	16,34 (14,00)	109	1,80 (1,10)	123	15,89 (14,54)	57	1,44 (1,53)	0,36 [-3,33; 4,05] 0,8475	0,03 [-0,29; 0,35]
Zyklus 17	179	18,03 (14,88)	105	3,50 (1,11)	123	16,60 (16,67)	52	2,94 (1,59)	0,56 [-3,24; 4,36] 0,7726	0,05 [-0,28; 0,38]
Zyklus 18	179	16,68 (14,74)	102	2,40 (1,13)	123	16,59 (13,47)	50	2,13 (1,63)	0,27 [-3,62; 4,17] 0,8904	0,02 [-0,32; 0,36]
Zyklus 19	179	15,81 (13,34)	97	1,74 (1,15)	123	17,37 (15,69)	45	2,88 (1,71)	-1,14 [-5,18; 2,90] 0,5805	-0,10 [-0,46; 0,25]

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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 20	179	15,91 (15,55)	91	1,66 (1,18)	123	13,88 (14,48)	37	-0,55 (1,84)	2,21 [-2,08; 6,50] 0,3127	0,20 [-0,18; 0,58]
Zyklus 21	179	16,15 (14,12)	78	1,94 (1,25)	123	15,35 (16,97)	30	1,39 (2,01)	0,55 [-4,10; 5,20] 0,8153	0,05 [-0,37; 0,47]
Zyklus 22	179	16,36 (13,46)	56	1,62 (1,42)	123	15,62 (13,49)	23	2,86 (2,28)	-1,24 [-6,50; 4,03] 0,6454	-0,12 [-0,61; 0,38]
Zyklus 23	179	14,57 (13,44)	38	-0,10 (1,68)	123	18,30 (19,13)	17	6,03 (2,66)	-6,14 [-12,31; 0,03] 0,0513	-0,58 [-1,17; 0,00]
Zyklus 24	179	12,93 (11,13)	23	-1,50 (2,12)	123	18,15 (7,50)	10	7,12 (3,34)	-8,62 [-16,37; -0,87] 0,0293	-0,84 [-1,59; -0,08]
Zyklus 25	179	13,38 (13,21)	17	-2,76 (2,54)	110	17,28 (7,65)	6	7,42 (4,41)	-10,19 [-20,16; -0,22] 0,0452	-0,96 [-1,91; -0,02]

Datenschnitt: 07.02.2020

Niedrigere Werte zeigen eine bessere Lebensqualität an. Zyklen mit weniger als insgesamt 20 Patienten sind nicht dargestellt.

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 Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und nach R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT, Zyklus, Interaktion zwischen Behandlung und Zyklus, sowie Interaktion zwischen Anzahl vorheriger und R-ISS Stadien als feste kategorische Wirkfaktoren.

Die Ko-Varianzstruktur der R Matrix im MMRM ist AR(1).

Abkürzungen: CfB: Change from Baseline; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; LS-Mean: Least squares mean; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurements; MW: Mittelwert; NE: not estimable (nicht berechenbar); , R-ISS: Revised International Staging System, SD: Standardabweichung (standard deviation), SE: Standardfehler (standard error);

Quelle: Sanofi 2021a

Die MMRM-Analyse der mittels EORTC QLQ-MY20 erhobenen krankheitsbedingten Symptome zum Datenschnitt 07. Februar 2020 zeigte für den Parameter Krankheitssymptome und für den Parameter Nebenwirkungen der Behandlung zu Zyklus 20 bzw. zu Zyklus 24 und 25 einen statistisch signifikanten Unterschied im Hedges‘ g zugunsten der Dreifachkombination IKd.

Bei keinem Parameter findet sich eine eindeutige Tendenz, im Sinne eines konstant zugunsten einer der beiden Behandlungsgruppen gelegenen Hedges‘ g Wertes.

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 (IKEMA) 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 4-47: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen / globale Skala für Gesundheit und Lebensqualität)

Studie	Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen / globale Skala für Gesundheit und Lebensqualität)
IKEMA	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. **Domäne EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen / globale Skala für Gesundheit und Lebensqualität**

	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 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. Todesfälle sind als Zensierung 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 erstmaligen Verbesserung um mindestens 10 Punkte, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung 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 Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT, Zyklus, Interaktion zwischen Behandlung und Zyklus, sowie Interaktion zwischen vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS Stadium. 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; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; MCID: Minimal Clinically Important Difference; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurements, R-ISS: Revised International Staging System	

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 4-48: 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
IKEMA	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 76,6 % für den IKd- und 78,5 % für den Kd-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 4-49: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen / globale Skala für Gesundheit und Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte)

Endpunkt	**IKd**		**Kd**		**IKd vs. Kd**	
	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	112/179 (62,6)	7,82 [4,80; 11,30]	74/123 (60,2)	7,46 [5,13; 11,99]	1,09 [0,81; 1,48] 0,5546	0,5544
Emotionales Empfinden	92/179 (51,4)	12,94 [7,66; NE]	60/123 (48,8)	16,85 [6,64; NE]	1,06 [0,76; 1,47] 0,7353	0,7339
Physisches Empfinden	102/179 (57,0)	10,35 [6,54; 16,66]	65/123 (52,8)	11,24 [6,37; NE]	1,10 [0,80; 1,52] 0,5389	0,5388
Rollenfunktion	111/179 (62,0)	5,75 [3,78; 10,22]	69/123 (56,1)	5,82 [3,94; 21,45]	1,19 [0,88; 1,61] 0,2616	0,2610
Soziale Funktion	118/179 (65,9)	4,67 [3,06; 6,54]	76/123 (61,8)	4,67 [2,92; 8,58]	1,08 [0,81; 1,45] 0,5877	0,5876
Allgemeiner Gesundheitszustand	115/179 (64,2)	5,91 [3,78; 10,88]	71/123 (57,7)	5,82 [3,84; 13,54]	1,19 [0,88; 1,61] 0,2558	0,2552

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS Stadium (I oder II vs III vs nicht klassifiziert) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IKd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar), R-ISS: Revised International Staging System; 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 Funktionsskalen und der globalen Skala für Gesundheit und Lebensqualität zum Datenschnitt 07. Februar 2020 wurde für keinen Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen.

Der Punktschätzer liegt für alle Parameter zugunsten der Zweifachkombination Kd gegenüber der Dreifachkombination IKd.

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

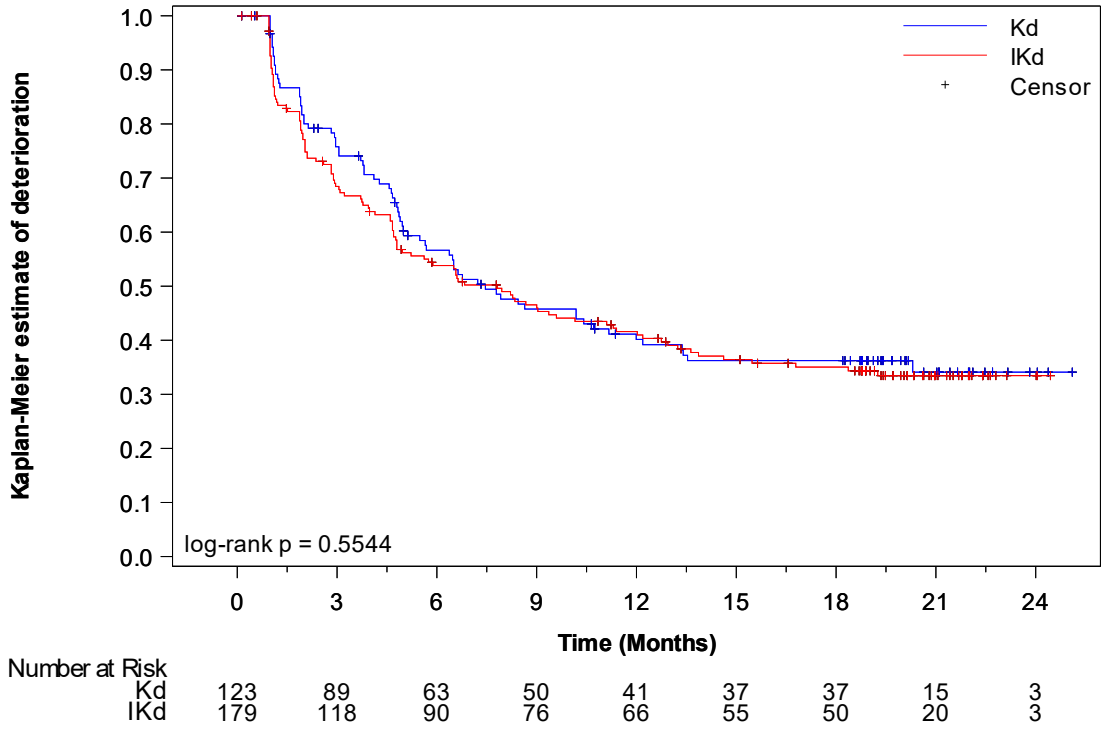


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Kognitives Empfinden

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib+ Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

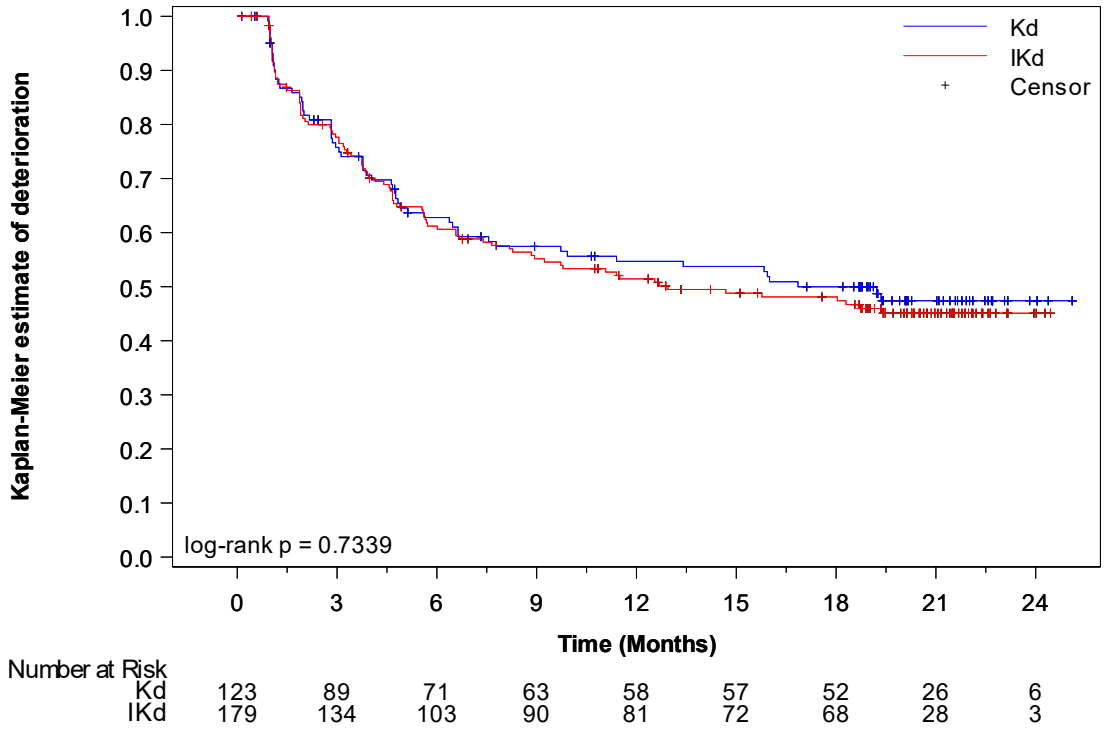


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Emotionales Empfinden

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib+ Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

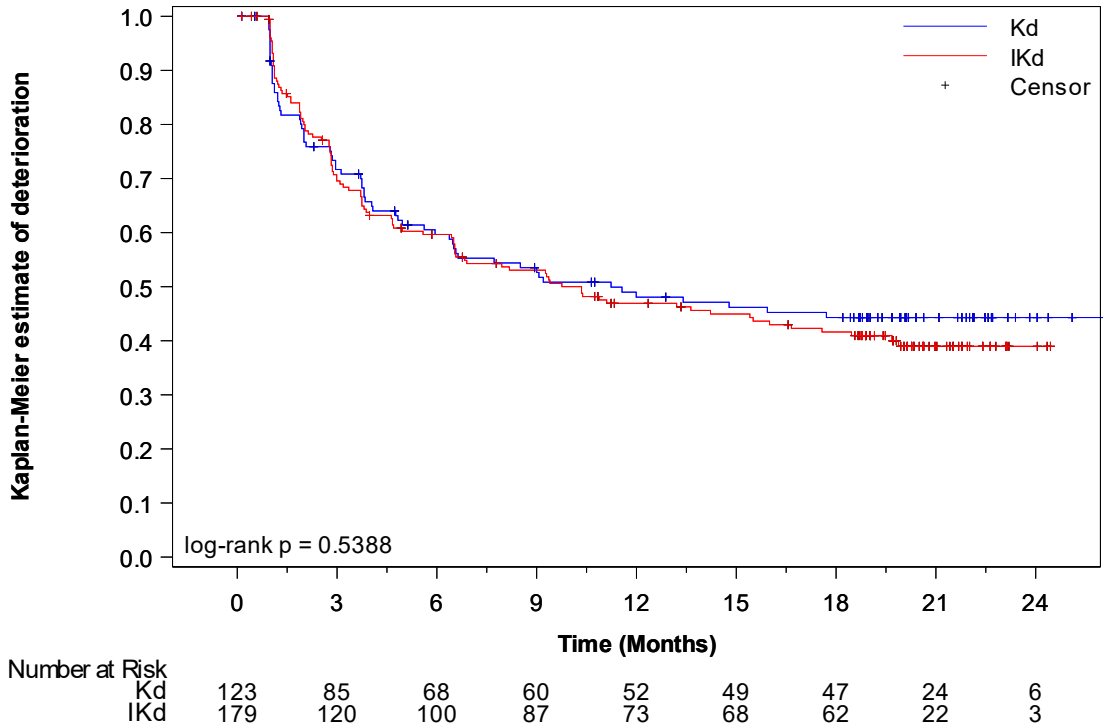


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Physisches Empfinden

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib+ Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

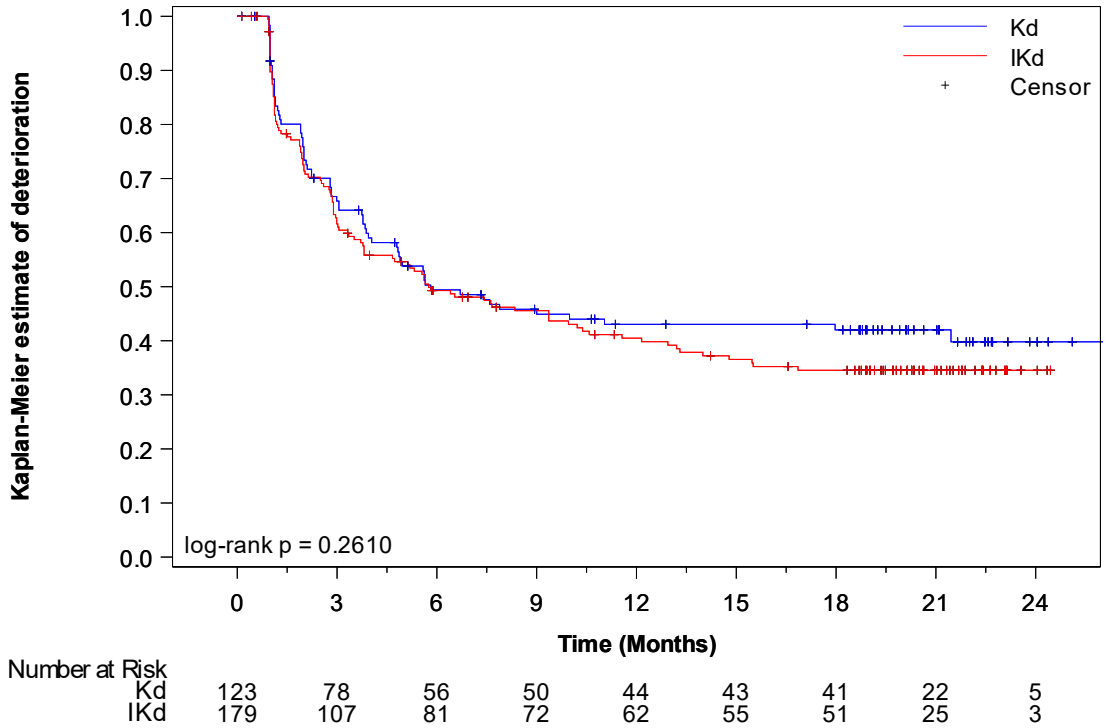


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib+ Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

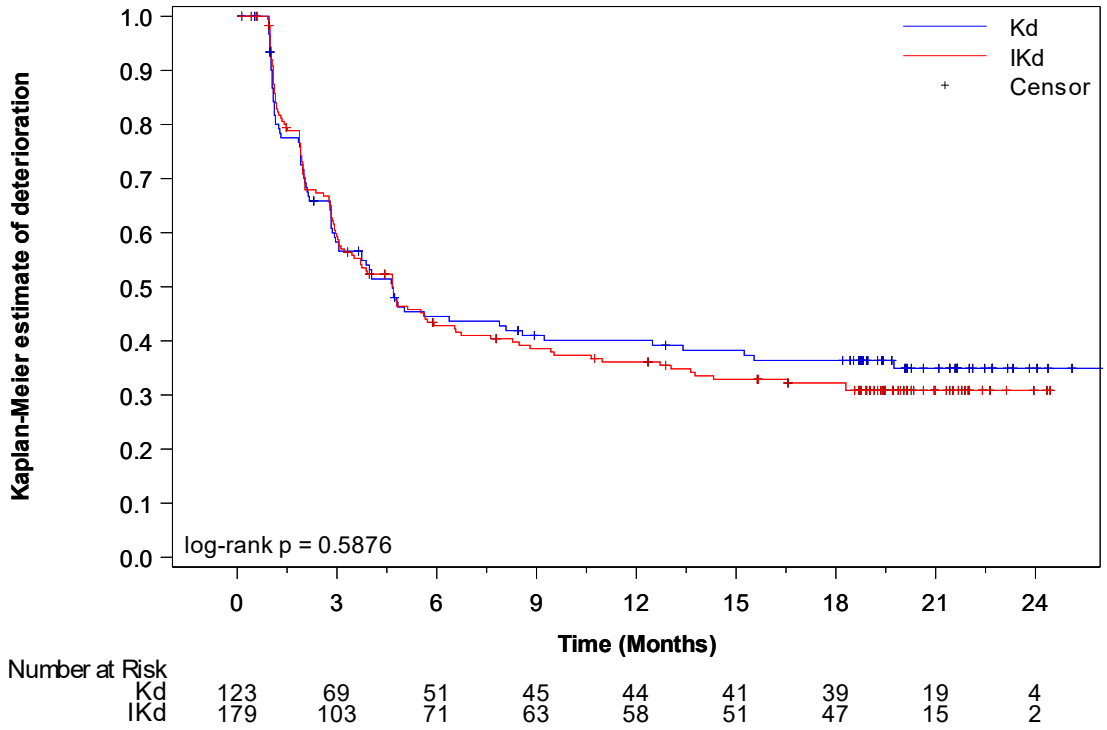


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib+ Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

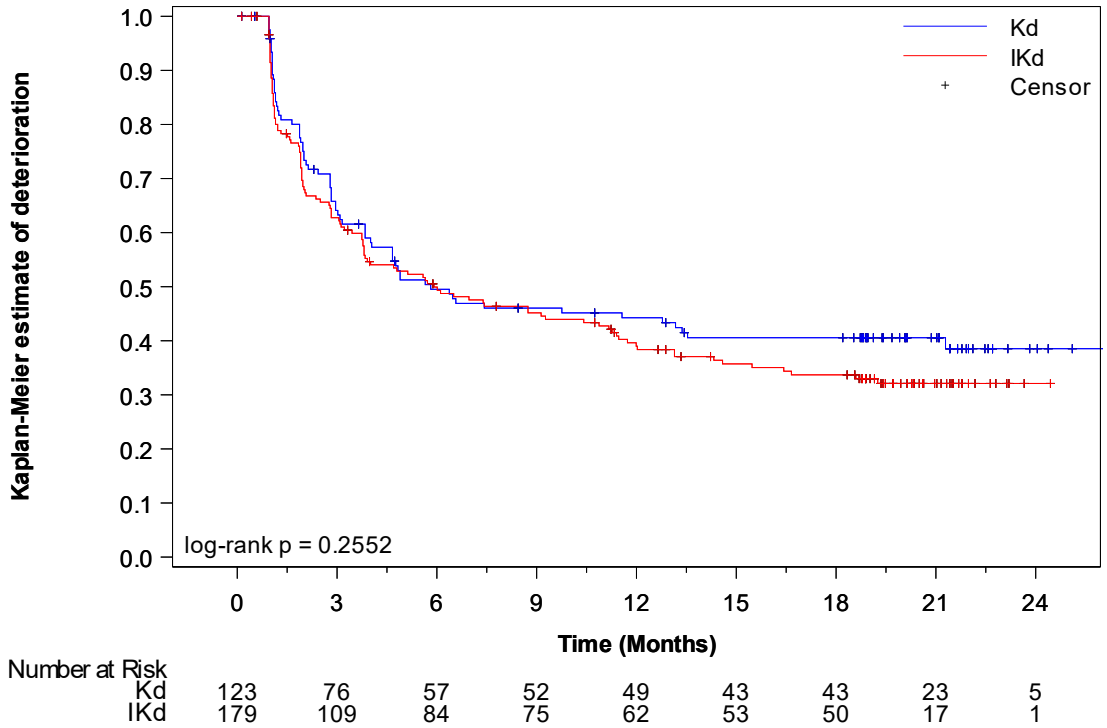


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib+ Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen / globale Skala für Gesundheit und Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel dauerhaften (MCID ≥ 10 Punkte)

Endpunkt	**IKd**		**Kd**		**IKd vs. Kd**	
	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	59/179 (33,0)	NE [23,10; NE]	38/123 (30,9)	NE [21,52; NE]	1,13 [0,75; 1,71 0,5600	0,5598
Emotionales Empfinden	34/179 (19,0)	NE [NE; NE]	20/123 (16,3)	NE [NE; NE]	1,14 [0,65; 1,98] 0,6475	0,6473
Physisches Empfinden	53/179 (29,6)	NE [NE; NE]	32/123 (26,0)	NE [NE; NE]	1,17 [0,75; 1,82] 0,4904	0,4899
Rollenfunktion	59/179 (33,0)	NE [22,67; NE]	41/123 (33,3)	NE [23,13; NE]	1,02 [0,68; 1,52] 0,9315	0,9314
Soziale Funktion	60/179 (33,5)	NE [NE; NE]	39/123 (31,7)	NE [24,02; NE]	1,04 [0,70; 1,57] 0,8328	0,8320
Allgemeiner Gesundheitszustand	56/179 (31,3)	NE [NE; NE]	35/123 (28,5)	NE [NE; NE]	1,16 [0,76; 1,78] 0,4947	0,4943

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IKd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference;n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar), R-ISS: Revised International Staging System; 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 Funktionsskalen und der globalen Skala für Gesundheit und Lebensqualität zum Datenschnitt 07. Februar 2020 wurde für keinen Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen.

Die Punktschätzer liegen für alle Parameter zugunsten von Kd gegenüber IKd.

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

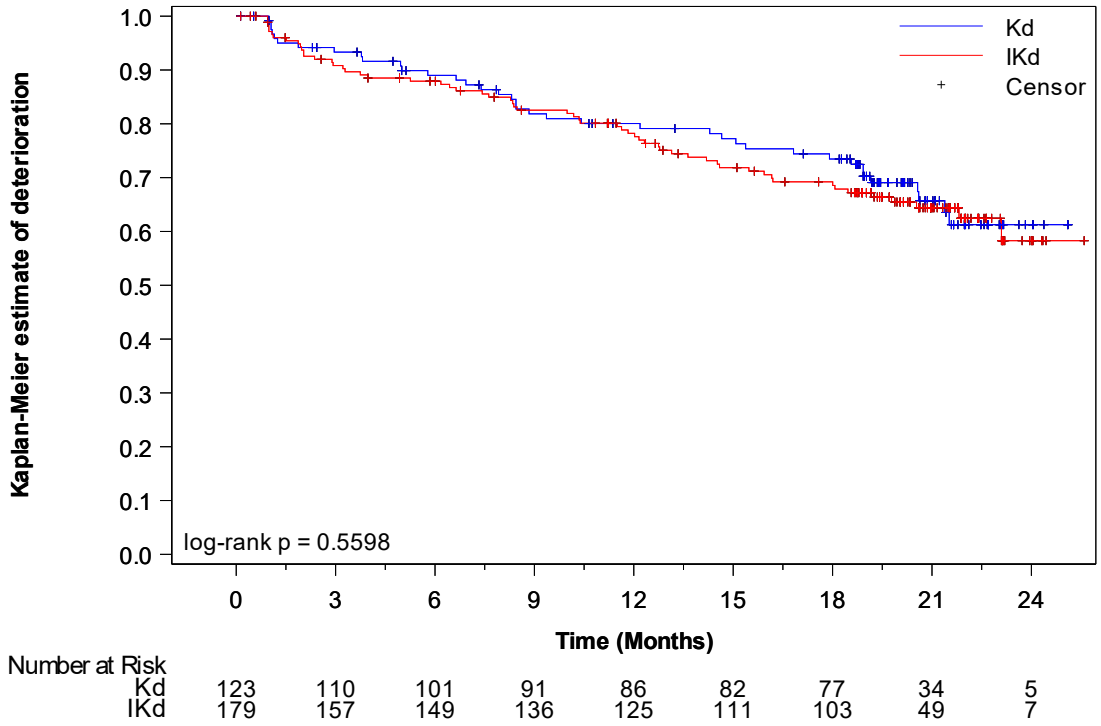


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Kognitives Empfinden

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib+ Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

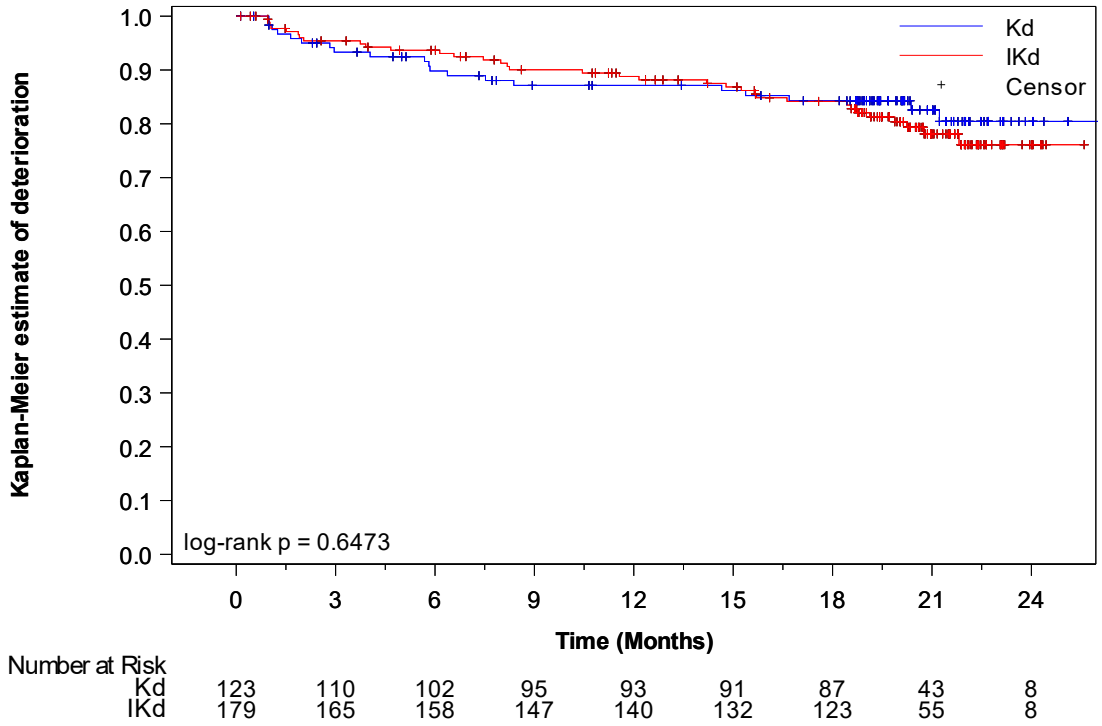


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Emotionales Empfinden

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib+ Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

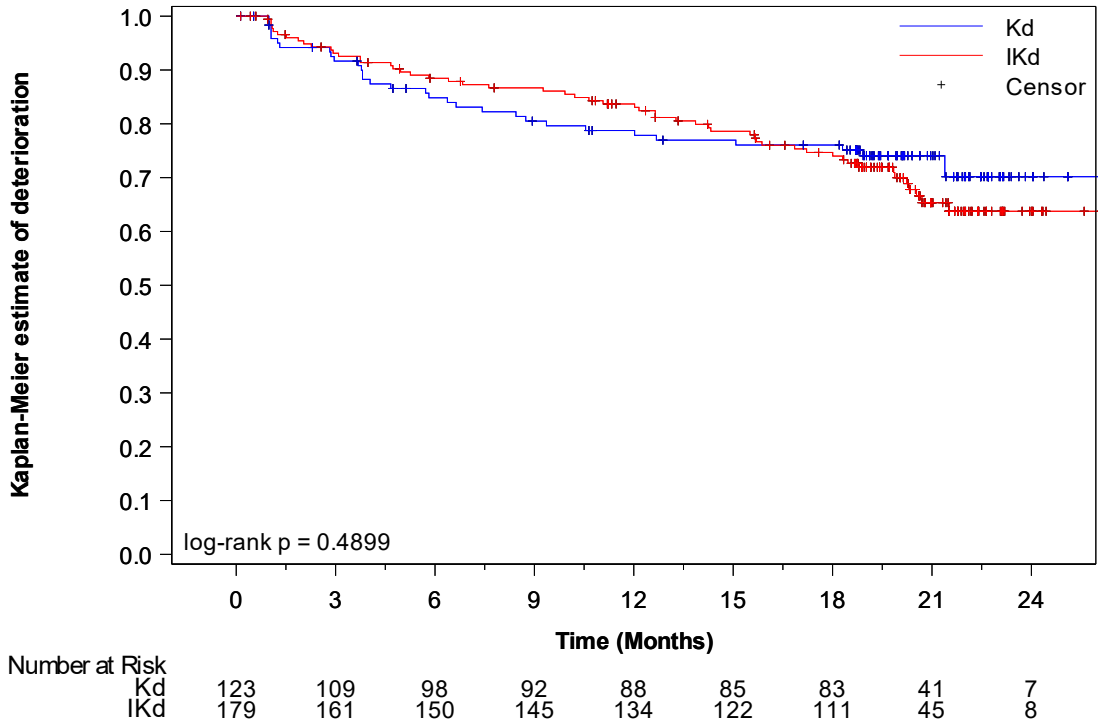


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Physisches Empfinden

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib+ Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

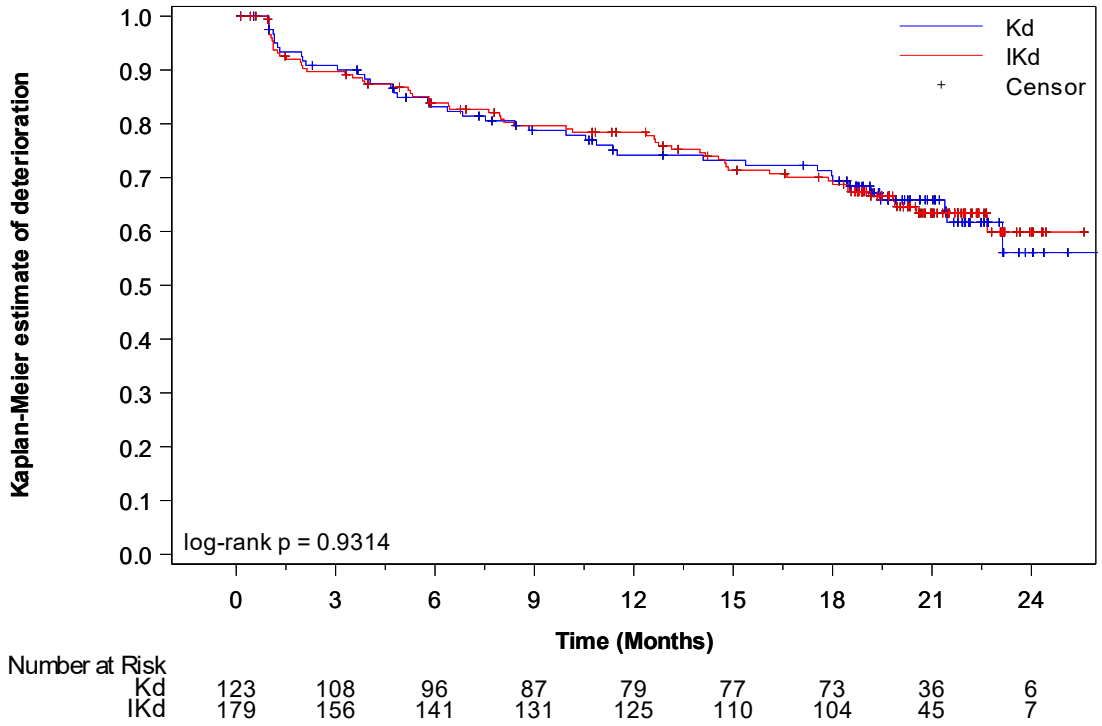


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib+ Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

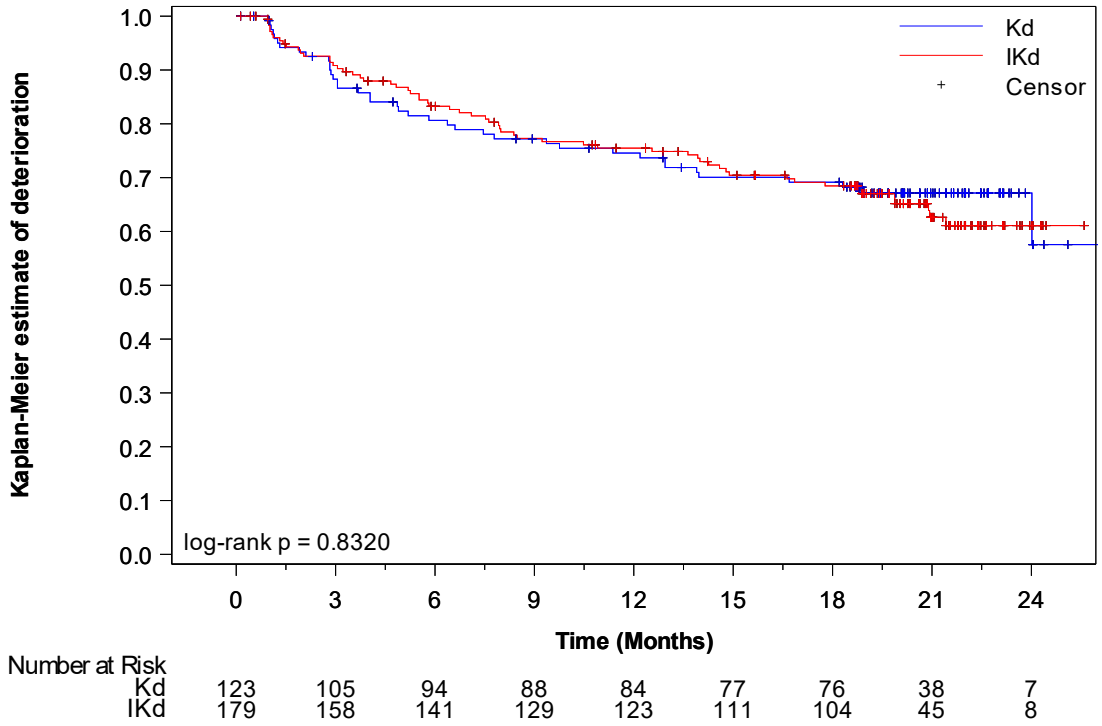


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib+ Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

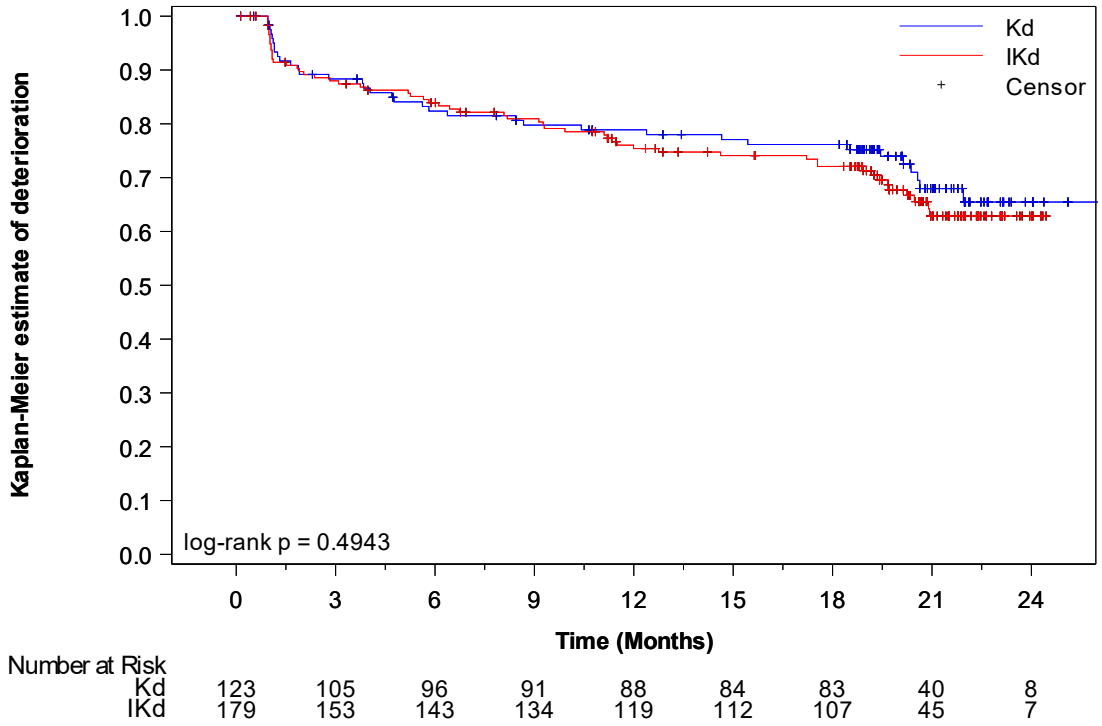


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib+ Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen / globale Skala für Gesundheit und Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte)

Endpunkt	**IKd**		**Kd**		**IKd vs. Kd**	
	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	69/179 (38,5)	NE [NE; NE]	54/123 (43,9)	NE [5,72; NE]	0,87 [0,61; 1,24] 0,4363	0,4359
Emotionales Empfinden	72/179 (40,2)	NE [17,71; NE]	49/123 (39,8)	NE [17,71; NE]	1,00 [0,69; 1,44] 1,0000	0,9997
Physisches Empfinden	84/179 (46,9)	NE [5,82; NE]	53/123 (43,1)	NE [7,03; NE]	1,10 [0,77; 1,55] 0,6083	0,6082
Rollenfunktion	91/179 (50,8)	6,70 [2,89; NE]	53/123 (43,1)	NE [6,01; NE]	1,23 [0,87; 1,72] 0,2381	0,2373
Soziale Funktion	86/179 (48,0)	20,73 [3,98; NE]	40/123 (32,5)	NE [NE; NE]	1,60 [1,10; 2,33] 0,0146	0,0137
Allgemeiner Gesundheitszustand	92/179 (51,4)	15,11 [4,80; NE]	61/123 (49,6)	16,16 [4,21; NE]	1,03 [0,74; 1,43] 0,8585	0,8581

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR > 1 zeigt einen Vorteil für IKd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Difference; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar), R-ISS: Revised International Staging System; 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 Funktionsskalen und der globalen Skala für Gesundheit und Lebensqualität zum Datenschnitt 07. Februar 2020 wurde für den Parameter Soziale Funktion

ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Dreifachkombination IKd gegenüber Kd nachgewiesen (HR = 1,60; 95 %-KI [1,10; 2,33]).

Der Punktschätzer liegt für alle weiteren Parameter, bis auf den Parameter Kognitives Empfinden, zugunsten der Dreifachkombination IKd gegenüber der Zweifachkombination Kd.

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

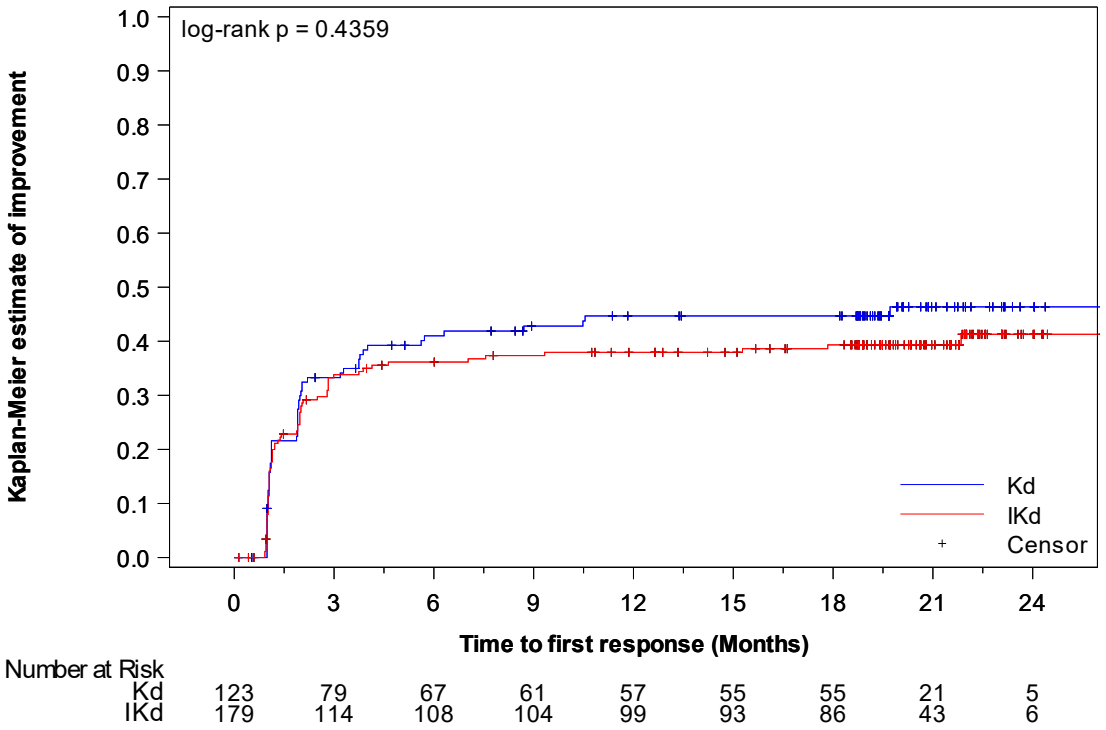


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Kognitives Empfinden

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib+ Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

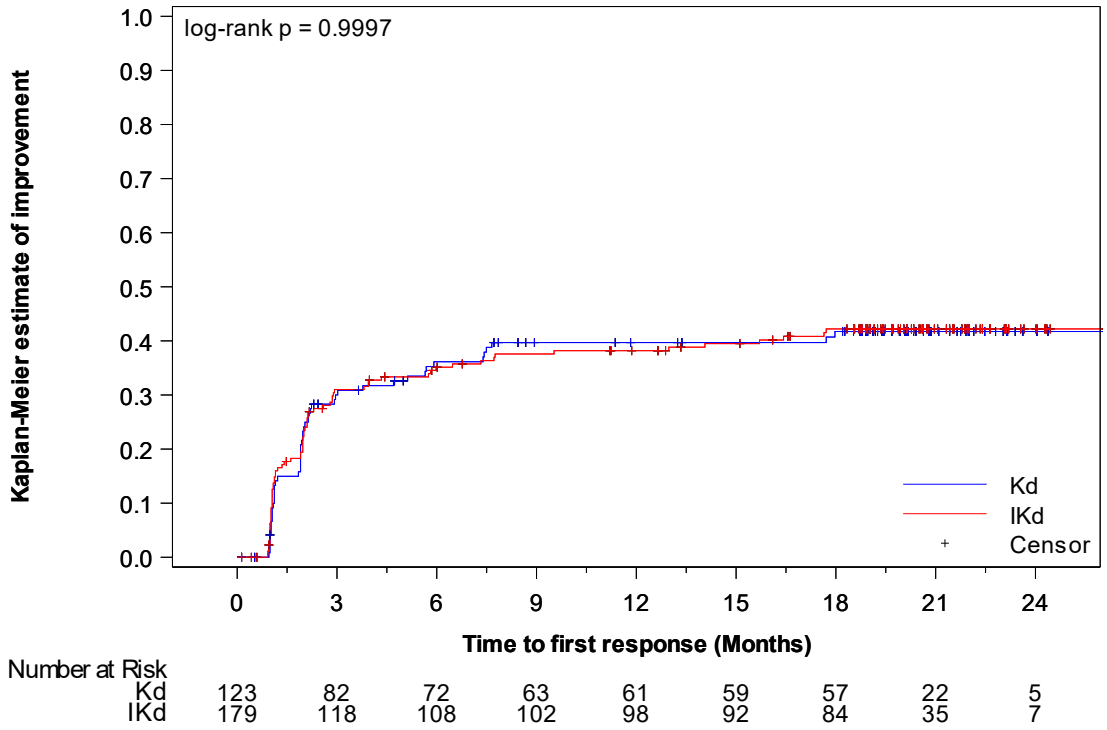


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Emotionales Empfinden

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib+ Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

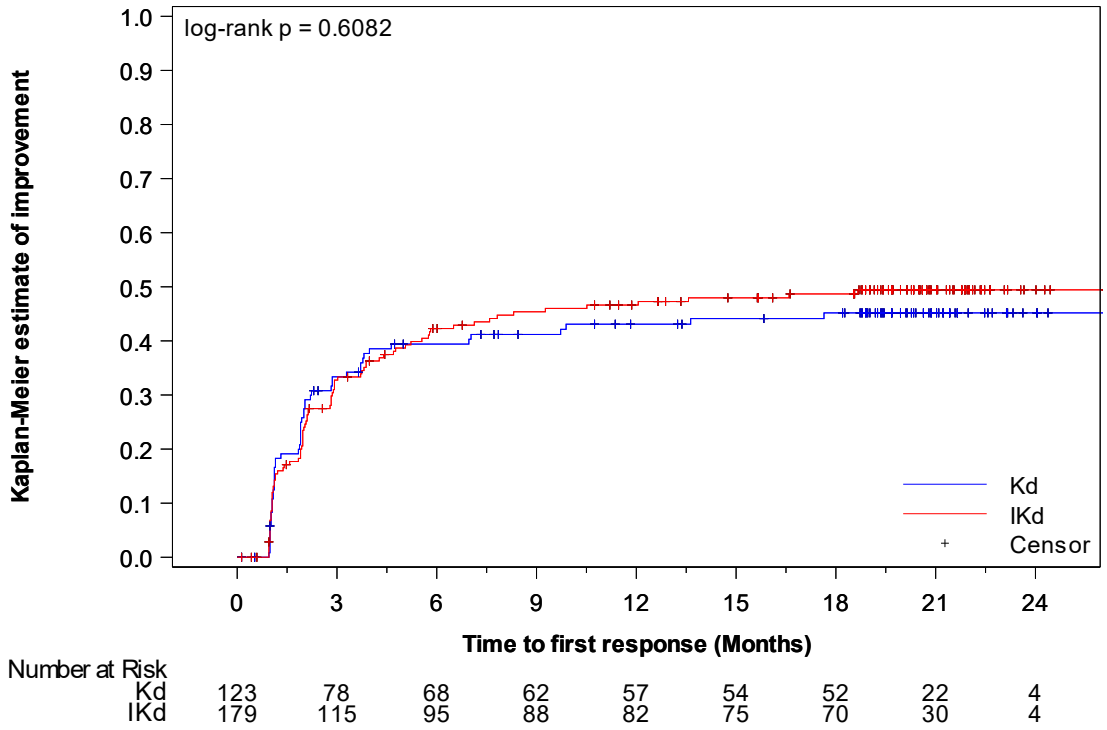


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Physisches Empfinden

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib+ Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

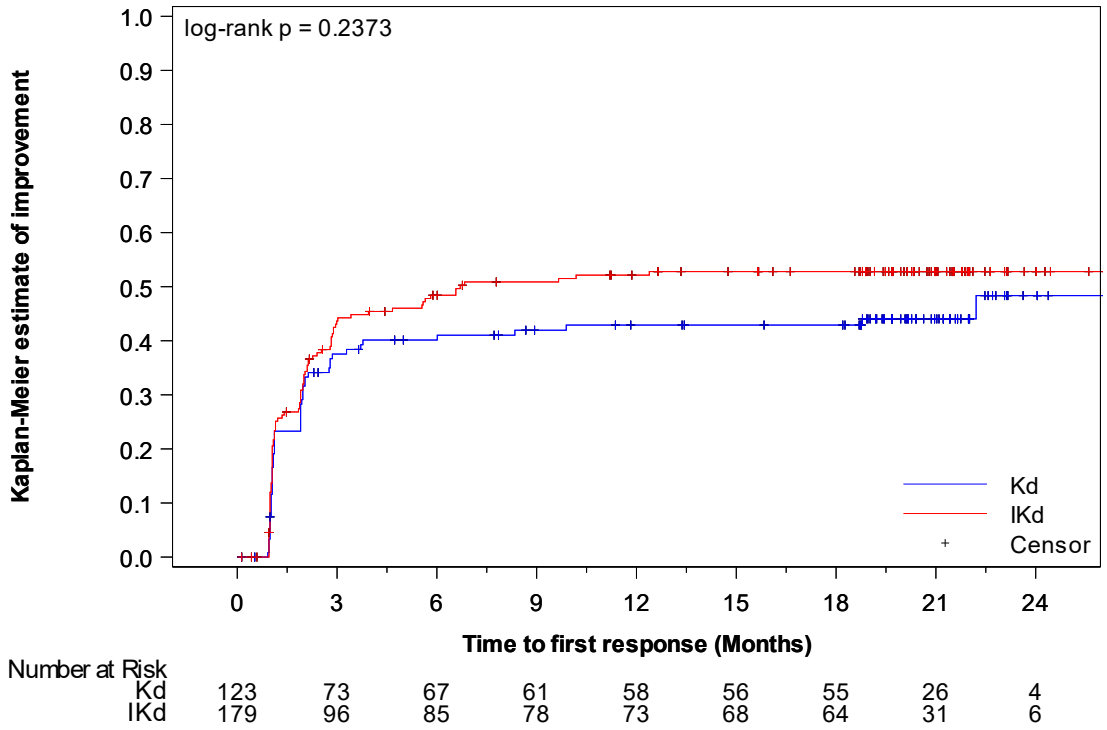


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib+ Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

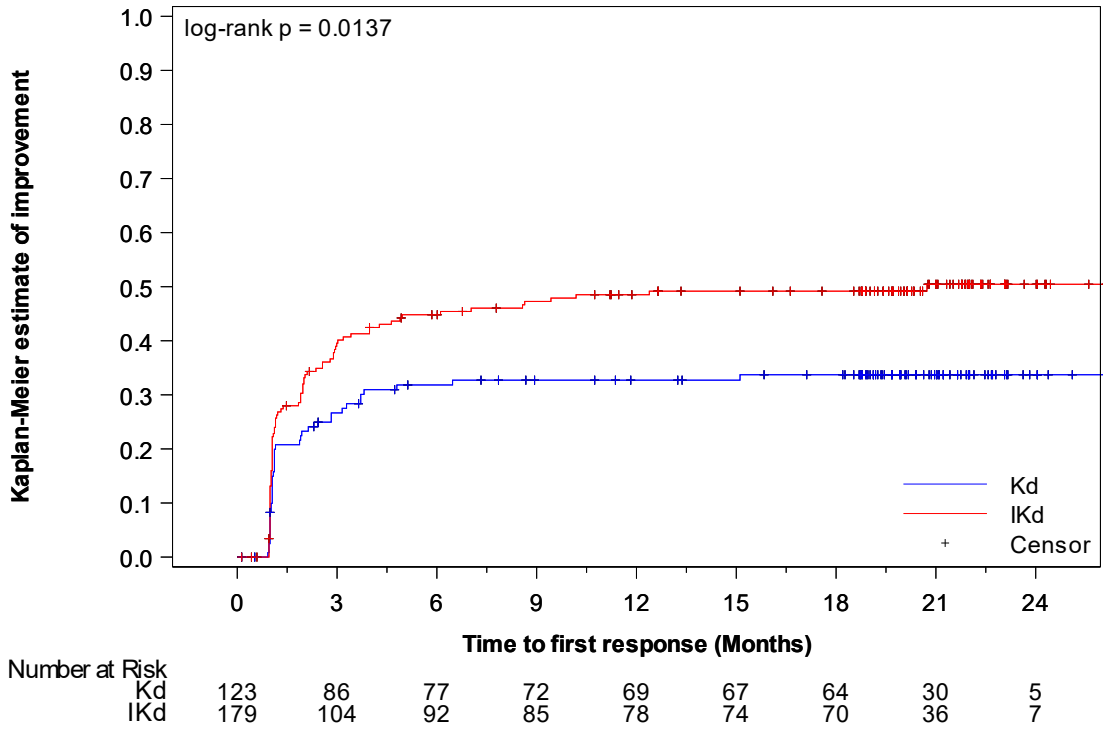


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib+ Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

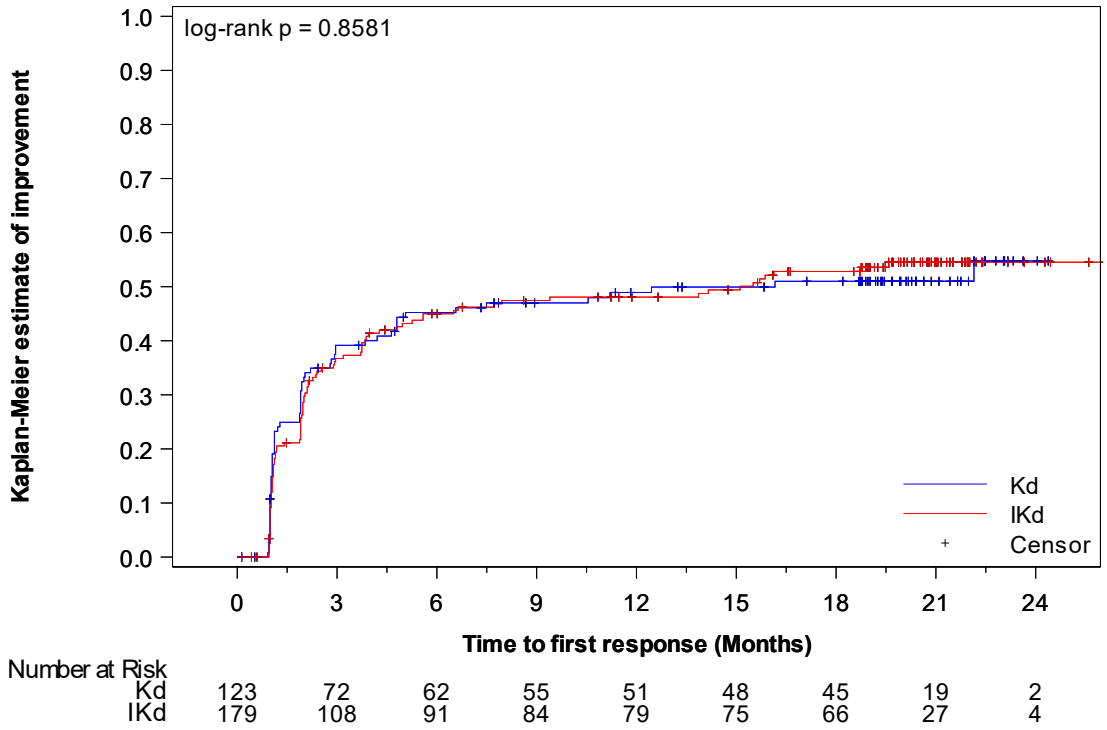


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitsstatus

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib+ Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen / globale Skala für Gesundheit und Lebensqualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel dauerhaften (MCID ≥ 10 Punkte)

Endpunkt	**IKd**		**Kd**		**IKd vs. Kd**	
	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	28/179 (15,6)	NE [24,44; NE]	19/123 (15,4)	NE [24,05; NE]	1,01 [0,56; 1,82] 0,9824	0,9824
Emotionales Empfinden	34/179 (19,0)	NE [NE; NE]	21/123 (17,1)	NE [NE; NE]	1,13 [0,65; 1,96] 0,6604	0,6602
Physisches Empfinden	38/179 (21,2)	24,44 [24,44; NE]	29/123 (23,6)	NE [23,13; NE]	0,84 [0,52; 1,38] 0,4927	0,4922
Rollenfunktion	43/179 (24,0)	NE [NE; NE]	28/123 (22,8)	NE [NE; NE]	1,02 [0,63; 1,65] 0,9205	0,9203
Soziale Funktion	44/179 (24,6)	NE [NE; NE]	20/123 (16,3)	NE [NE; NE]	1,56 [0,92; 2,66] 0,0982	0,0954
Allgemeiner Gesundheitszustand	37/179 (20,7)	NE [23,36; NE]	31/123 (25,2)	NE [22,21; NE]	0,74 [0,46; 1,19] 0,2090	0,2073

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. Nicht klassifiziert) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR > 1 zeigt einen Vorteil für IKd an.

E: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. Nicht klassifiziert) nach IRT.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar), R-ISS: Revised International Staging System; 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 07. Februar 2020 wurde für keinen Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen.

Die Punktschätzer liegen für die Parameter Kognitives Empfinden, Emotionales Empfinden und Soziale Funktion zugunsten von IKd; für die anderen Parameter zugunsten von Kd.

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

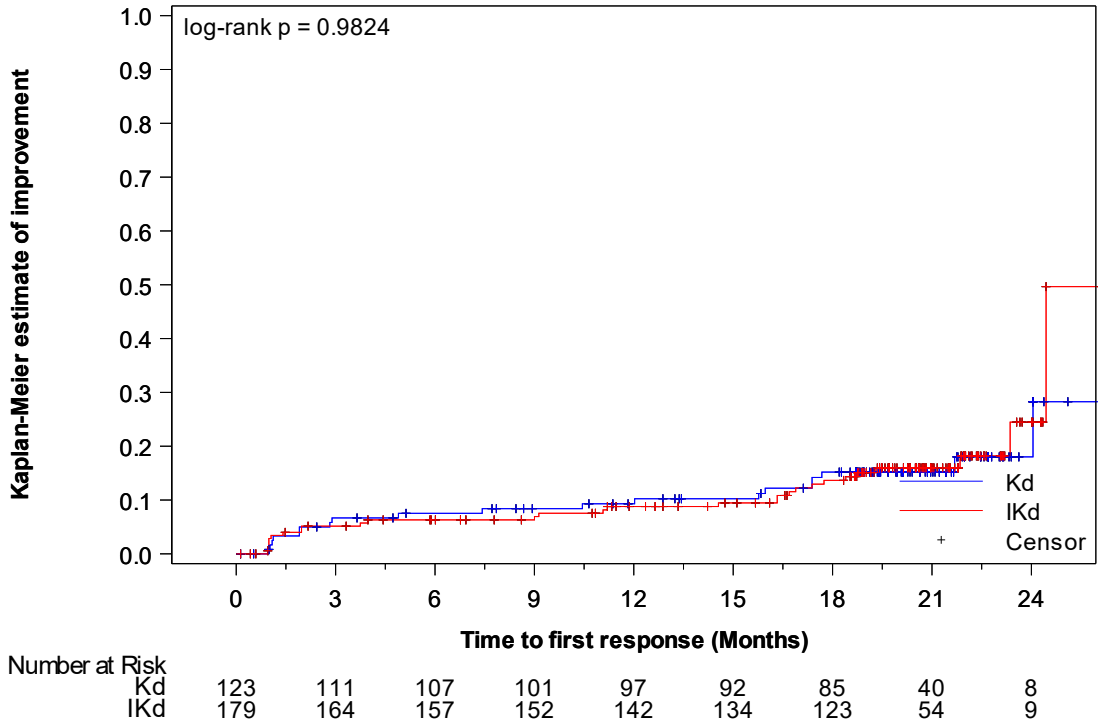


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Kognitives Empfinden

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib+ Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

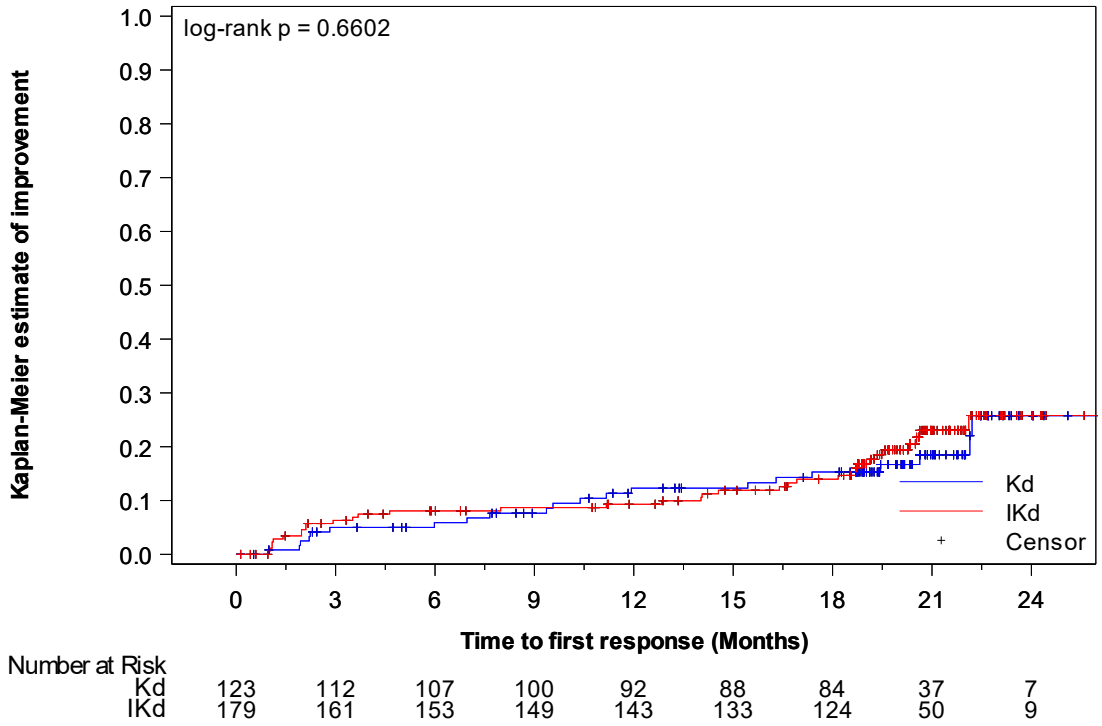


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Emotionales Empfinden

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib+ Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

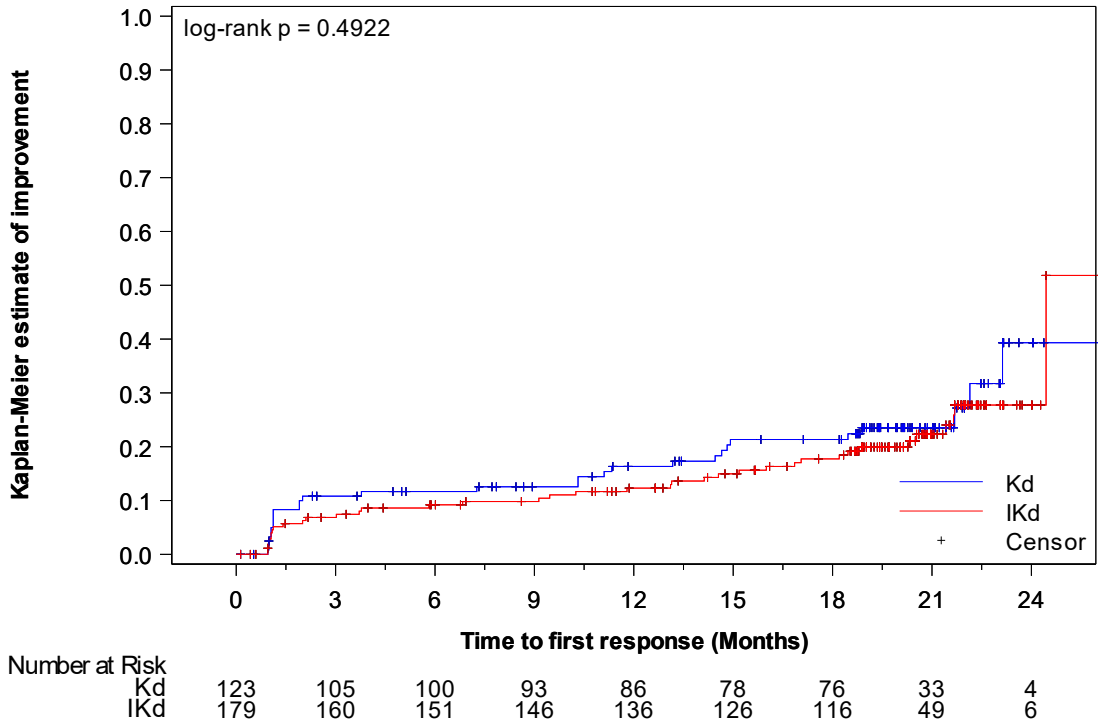


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Physisches Empfinden

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib+ Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

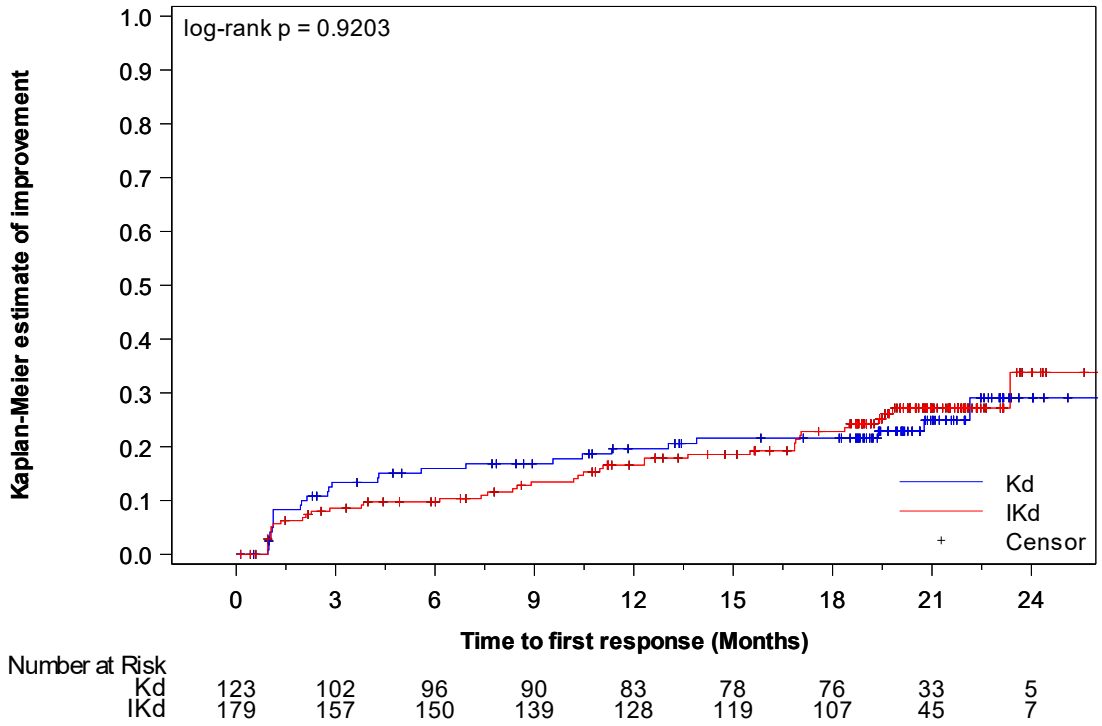


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib+ Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

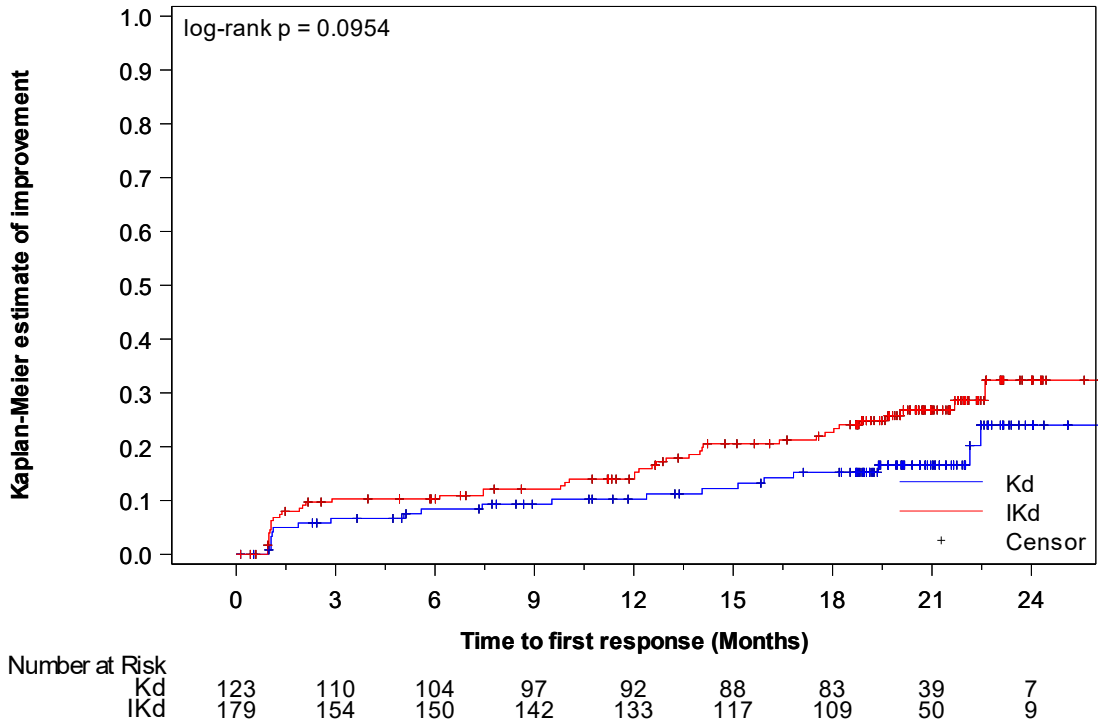


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib+ Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

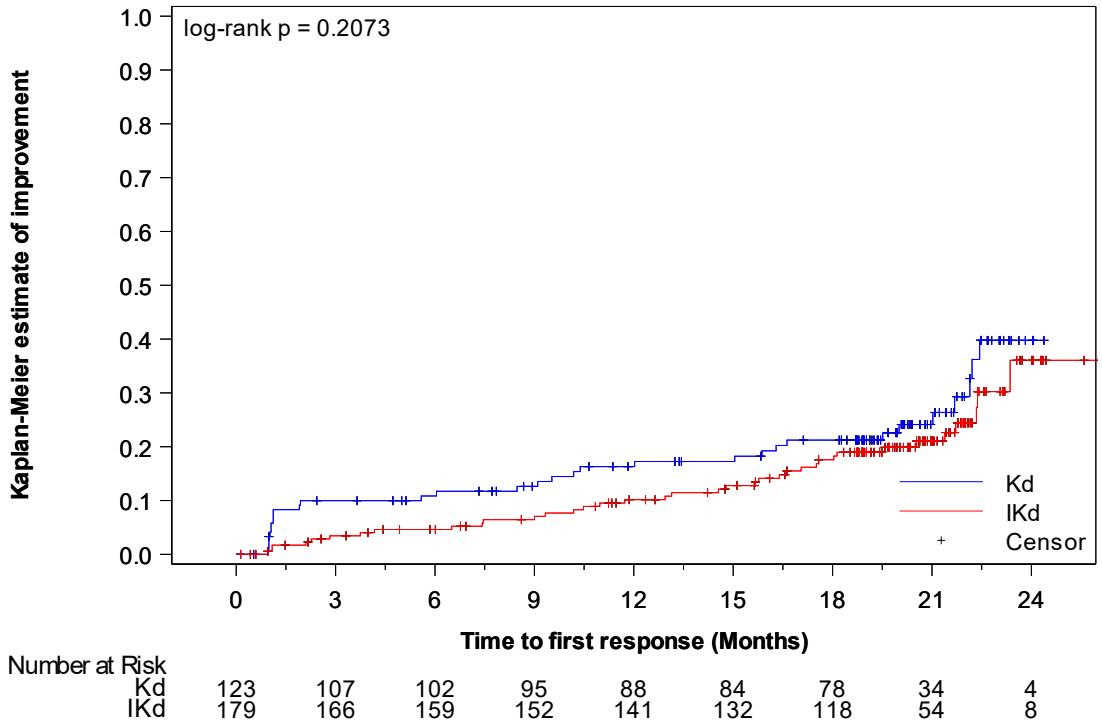


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib+ Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

Tabelle 4-53: MMRM-Analyse des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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										
Zyklus 1	179	86,35 (17,24)	166	NE	123	81,55 (23,50)	112	NE	NE	NE
Zyklus 2	179	87,48 (17,13)	169	2,02 (1,31)	123	83,33 (21,95)	114	0,46 (1,63)	1,57 [-2,54; 5,68] 0,4542	0,09 [-5,46; 2,81]
Zyklus 3	179	85,62 (19,47)	168	0,07 (1,32)	123	84,08 (22,97)	112	1,39 (1,64)	-1,32 [-5,46; 2,81] 0,5308	-0,08 [-0,32; 0,16]
Zyklus 4	179	85,47 (19,64)	164	-0,38 (1,33)	123	82,27 (24,24)	110	-0,86 (1,66)	0,49 [-3,69; 4,66] 0,8188	0,03 [-0,21; 0,27]

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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	179	84,78 (19,31)	161	-0,80 (1,34)	123	83,17 (24,52)	104	0,40 (1,69)	-1,20 [-5,44; 3,05] 0,5807	-0,07 [-0,32; 0,18]
Zyklus 6	179	82,15 (22,32)	155	-3,77 (1,36)	123	79,67 (25,13)	100	-3,25 (1,73)	-0,52 [-4,84; 3,80] 0,8136	-0,03 [-0,28; 0,22]
Zyklus 7	179	84,56 (19,80)	150	-1,86 (1,39)	123	81,58 (25,09)	95	-1,60 (1,77)	-0,26 [-4,67; 4,15] 0,9072	-0,02 [-0,27; 0,24]
Zyklus 8	179	82,41 (21,13)	145	-3,77 (1,41)	123	80,22 (23,69)	91	-2,51 (1,80)	-1,26 [-5,75; 3,23] 0,5825	-0,07 [-0,34; 0,19]
Zyklus 9	179	83,21 (21,64)	138	-3,68 (1,44)	123	80,11 (25,00)	88	-2,31 (1,84)	-1,36 [-5,95; 3,22] 0,5597	-0,08 [-0,35; 0,19]
Zyklus 10	179	83,96 (19,72)	133	-2,55 (1,47)	123	79,76 (24,00)	84	-1,88 (1,88)	-0,67 [-5,36; 4,01] 0,7780	-0,04 [-0,31; 0,24]
Zyklus 11	179	84,74 (19,47)	130	-2,01 (1,49)	123	80,98 (22,75)	78	-1,59 (1,94)	-0,42 [-5,23; 4,39] 0,8638	-0,02 [-0,31; 0,26]
Zyklus 12	179	81,89 (20,03)	127	-4,76 (1,51)	123	79,63 (24,90)	72	-3,14 (2,02)	-1,62 [-6,58; 3,34] 0,5220	-0,09 [-0,39; 0,20]
Zyklus 13	179	84,44 (17,97)	121	-2,67 (1,54)	123	81,59 (23,95)	67	-0,11 (2,10)	-2,55 [-7,67; 2,56] 0,3274	-0,15 [-0,45; 0,15]
Zyklus 14	179	83,62 (19,24)	118	-3,13 (1,57)	123	80,30 (24,96)	66	-1,53 (2,14)	-1,61 [-6,81; 3,60 0,5451	-0,09 [-0,40; 0,21]
Zyklus 15	179	83,93 (18,30)	112	-3,02 (1,60)	123	79,84 (24,17)	62	-1,36 (2,19)	-1,65 [-6,98; 3,60] 0,5434	-0,10 [-0,41; 0,22]
Zyklus 16	179	82,57 (21,20)	109	-4,01 (1,63)	123	82,57 (21,81)	57	0,15 (2,27)	-4,16 [-9,65; 1,33] 0,1370	-0,24 [-0,57; 0,08]
Zyklus 17	179	82,06 (22,25)	105	-4,02 (1,66)	123	79,49 (25,48)	52	-1,77 (2,36)	-2,25 [-7,91; 3,41] 0,4357	-0,13 [-0,47; 0,20]
Zyklus 18	179	80,56 (22,38)	102	-5,15 (1,68)	123	79,67 (25,26)	50	-1,55 (2,43)	-3,59 [-9,39; 2,20] 0,2244	-0,21 [-0,55; 0,13]

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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 19	179	84,71 (18,27)	97	-2,65 (1,72)	123	78,15 (26,79)	45	-1,90 (2,54)	-0,75 [-6,77; 5,27] 0,8080	-0,04 [-0,40; 0,31]
Zyklus 20	179	83,70 (18,59)	91	-3,90 (1,76)	123	80,18 (22,51)	37	-1,40 (2,74)	-2,50 [-8,90; 3,90] 0,4438	-0,15 [-0,53; 0,23]
Zyklus 21	179	84,19 (18,39)	78	-3,87 (1,87)	123	75,00 (27,60)	30	-5,86 (3,00)	2,00 [-4,95; 8,95] 0,5730	0,12 [-0,30; 0,54]
Zyklus 22	179	82,74 (19,58)	56	-5,16 (2,14)	123	73,91 (27,44)	23	-4,11 (3,41)	-1,05 [-8,95; 6,84] 0,7936	-0,07 [-0,56; 0,42]
Zyklus 23	179	85,96 (19,19)	38	-2,59 (2,52)	123	70,59 (33,09)	17	-7,19 (3,99)	4,60 [-4,65; 13,85] 0,3295	0,29 [-0,29; 0,88]
Zyklus 24	179	87,68 (16,83)	23	-2,41 (3,19)	123	75,00 (27,50)	10	-6,16 (5,01)	3,75 [-7,89; 15,39] 0,5278	0,24 [-0,51; 1,00]
Zyklus 25	179	89,22 (15,52)	17	0,35 (3,81)	123	66,67 (34,96)	6	-14,35 (6,64)	14,71 [-0,29; 29,70] 0,0545	0,93 [-0,02; 1,87]
Emotionales Empfinden										
Zyklus 1	179	80,37 (20,00)	166	NE	123	79,24 (21,49)	112	NE	NE	NE
Zyklus 2	179	82,69 (19,22)	169	2,57 (1,23)	123	79,97 (22,85)	114	0,08 (1,53)	2,49 [-1,37; 6,34] 0,2056	0,15 [-0,08; 0,39]
Zyklus 3	179	84,42 (17,17)	168	4,16 (1,24)	123	82,29 (20,51)	112	2,28 (1,54)	1,88 [-2,00; 5,76] 0,3418	0,12 [-0,12; 0,36]
Zyklus 4	179	82,32 (18,73)	164	1,89 (1,25)	123	81,29 (22,01)	110	1,46 (1,56)	0,43 [-3,49; 4,34] 0,8302	0,03 [-0,22; 0,27]
Zyklus 5	179	81,42 (20,50)	161	0,60 (1,26)	123	81,17 (22,22)	104	1,22 (1,59)	-0,62 [-4,61; 3,36] 0,7589	-0,04 [-0,29; 0,21]

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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 6	179	82,15 (21,31)	155	1,38 (1,28)	123	80,67 (21,90)	100	1,29 (1,62)	0,09 [-3,96; 4,14] 0,9653	0,01 [-0,25; 0,26]
Zyklus 7	179	82,06 (18,96)	150	0,76 (1,30)	123	82,11 (18,75)	95	2,27 (1,66)	-1,51 [-5,65; 2,63] 0,4743	-0,09 [-0,35; 0,16]
Zyklus 8	179	83,05 (18,51)	145	1,97 (1,32)	123	83,24 (16,83)	91	3,46 (1,69)	-1,48 [-5,70; 2,73] 0,4900	-0,09 [-0,36; 0,17]
Zyklus 9	179	81,88 (19,83)	138	0,84 (1,35)	123	82,48 (19,12)	88	2,75 (1,73)	-1,91 [-6,21; 2,39] 0,3834	-0,12 [-0,39; 0,15]
Zyklus 10	179	83,40 (17,90)	133	2,32 (1,38)	123	82,24 (19,65)	84	3,05 (1,77)	-0,73 [-5,13; 3,66] 0,7441	-0,05 [-0,32; 0,23]
Zyklus 11	179	81,92 (18,85)	130	0,93 (1,40)	123	83,44 (18,44)	78	3,57 (1,83)	-2,64 [-7,15; 1,88] 0,2524	-0,16 [-0,45; 0,12]
Zyklus 12	179	82,55 (18,05)	127	1,78 (1,42)	123	82,75 (20,04)	72	2,86 (1,90)	-1,08 [-5,74; 3,58] 0,6491	-0,07 [-0,36; 0,22]
Zyklus 13	179	83,68 (17,46)	121	2,55 (1,45)	123	84,58 (19,42)	67	4,90 (1,97)	-2,35 [-7,15; 2,45] 0,3369	-0,15 [-,45; 0,15]
Zyklus 14	179	84,46 (16,95)	118	2,81 (1,47)	123	84,22 (19,67)	66	5,24 (2,01)	-2,43 [-7,31; 2,46] 0,3302	-0,15 [-0,45; 0,15]
Zyklus 15	179	84,97 (15,65)	112	2,91 (1,51)	123	83,20 (19,93)	62	4,55 (2,05)	-1,64 [-6,64; 3,36] 0,5205	-0,10 [-0,41; 0,21]
Zyklus 16	179	84,71 (18,41)	109	2,89 (1,53)	123	86,84 (15,26)	57	6,22 (2,13)	-3,33 [-8,48; 1,82] 0,2053	-0,21 [-0,53; 0,11]
Zyklus 17	179	83,10 (18,43)	105	1,79 (1,56)	123	83,97 (20,13)	52	3,41 (2,22)	-1,63 [-6,94; 3,69] 0,5483	-0,10 [-0,43; 0,23]
Zyklus 18	179	82,35 (18,29)	102	0,90 (1,58)	123	85,83 (14,80)	50	5,84 (2,28)	-4,94 [-10,38; 0,50] 0,0752	-0,31 [-0,65; 0,03]
Zyklus 19	179	83,59 (17,03)	97	2,36 (1,61)	153	83,33 (17,50)	45	3,75 (2,39)	-1,39 [-7,04; 4,27]	-0,09 [-0,44; 0,27]

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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]**
									0,6307	
Zyklus 20	179	83,88 (18,99)	91	2,60 (1,66)	123	84,91 (16,76)	37	5,36 (2,58)	-2,76 [-8,78; 3,26] 0,3686	-0,17 [-0,56; 0,21]
Zyklus 21	179	82,80 (19,01)	78	1,44 (1,76)	123	83,89 (18,30)	30	3,61 (2,83)	-2,17 [-8,71; 4,37] 0,5147	-0,14 [-0,56; 0,28]
Zyklus 22	179	82,59 (19,93)	56	1,63 (2,02)	123	84,42 (15,35)	23	3,94 (3,22)	-2,31 [-9,76; 5,14] 0,5429	-0,15 [-0,64; 0,34]
Zyklus 23	179	86,18 (16,01)	38	5,05 (2,38)	123	83,33 (17,18)	17	5,36 (3,77)	-0,31 [-9,05; 8,43] 0,9445	-0,02 [-0,61; 0,56]
Zyklus 24	179	83,70 (16,76)	23	2,69 (3,02)	123	81,67 (17,03)	10	3,25 (4,75)	-0,56 [-11,59; 10,74] 0,9208	-0,04 [-0,79; 0,71]
Zyklus 25	179	84,31 (15,56)	17	4,07 (3,61)	123	84,72 (13,35)	6	5,13 (6,30)	-1,06 [-15,28; 13,16] 0,8838	-0,07 [-1,02; 0,88]
Physisches Empfinden										
Zyklus 1	179	76,51 (19,99)	166	NE	123	74,45 (21,77)	113	NE	NE	NE
Zyklus 2	179	77,32 (18,87)	169	1,16 (1,24)	123	75,26 (22,22)	114	-0,60 (1,54)	1,75 [-2,13; 5,63] 0,3755	0,11 [-0,13; 0,35]
Zyklus 3	179	78,93 (17,70)	168	2,79 (1,25)	123	77,68 (21,60)	112	2,28 (1,55)	0,51 [-3,39; 4,41] 0,7986	0,03 [-0,21; 0,27]
Zyklus 4	179	78,05 (17,26)	164	1,43 (1,26)	123	74,67 (22,32)	110	0,12 (1,56)	1,31 [-2,62; 5,24] 0,5137	0,08 [-0,16; 0,32]
Zyklus 5	179	78,59 (18,85)	161	1,87 (1,27)	123	75,32 (21,72)	104	0,71 (1,59)	1,16 [-2,82; 5,14] 0,5681	0,07 [-0,17; 0,32]
Zyklus 6	179	76,82 (18,61)	155	0,00 (1,29)	123	76,35 (21,45)	100	0,89 (1,61)	-0,89 [-4,94; 3,15] 0,6654	-0,06 [-0,31; 0,20]

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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	179	78,58 (17,44)	150	1,38 (1,30)	123	77,05 (19,27)	95	1,34 (1,65)	0,04 [-4,08; 4,17] 0,9831	0,00 [-0,25; 0,26]
Zyklus 8	179	77,24 (17,51)	145	0,47 (1,33)	123	76,56 (19,41)	91	1,34 (1,69)	-0,87 [-5,08; 3,34] 0,6856	-0,05 [-0,32; 0,21]
Zyklus 9	179	78,55 (18,54)	138	1,67 (1,35)	123	77,95 (19,05)	88	2,98 (1,72)	-1,31 [-5,60; 2,99] 0,5507	-0,08 [-0,35; 0,19]
Zyklus 10	179	79,20 (18,24)	133	1,86 (1,38)	123	77,78 (20,60)	84	2,13 (1,76)	-0,26 [-4,65; 4,13] 0,9384	-0,02 [-0,29; 0,26]
Zyklus 11	179	78,67 (17,30)	130	1,45 (1,40)	123	77,09 (19,51)	78	1,62 (1,82)	-0,18 [-4,68; 4,33] 0,7484	-0,01 [-0,29; 0,27]
Zyklus 12	179	78,43 (17,41)	127	0,91 (1,42)	123	77,69 (20,15)	72	2,52 (1,89)	-1,61 [-6,24; 3,03] 0,4962	-0,10 [-0,39; 0,19]
Zyklus 13	179	79,83 (18,00)	121	2,78 (1,45)	123	77,41 (21,52)	67	2,89 (1,96)	-0,12 [-4,89; 4,66] 0,9621	-0,01 [-0,31; 0,29]
Zyklus 14	179	80,28 (16,22)	118	3,43 (1,47)	123	76,36 (20,66)	66	1,63 (2,00)	1,80 [-3,07; 6,67] 0,4688	0,11 [-0,19; 0,41]
Zyklus 15	179	79,52 (17,39)	112	2,37 (1,50)	123	76,24 (20,68)	62	2,24 (2,05)	0,13 [-4,86; 5,11] 0,9608	0,01 [-0,30; 0,32]
Zyklus 16	179	77,00 (18,84)	109	-0,04 (1,53)	123	80,94 (18,54)	57	5,36 (2,12)	-5,40 [-10,53; -0,27] 0,0392	-0,34 [-0,66; -0,02]
Zyklus 17	179	78,03 (17,27)	105	0,85 (1,56)	123	79,74 (19,13)	52	3,46 (2,20)	-2,61 [-7,90; 2,68] 0,3334	-0,16 [-0,50; 0,17]
Zyklus 18	179	77,65 (17,89)	102	0,46 (1,58)	123	77,60 (19,23)	50	2,06 (2,26)	-1,60 [-7,02; 3,82] 0,5625	-0,10 [-0,44; 0,24]
Zyklus 19	179	79,18 (17,09)	97	2,26 (1,61)	123	81,04 (15,82)	45	5,26 (2,36)	-3,00 [-8,61; 2,61] 0,2945	-0,19 [-0,54; 0,16]
Zyklus 20	179	78,24 (19,24)	91	0,80 (1,65)	123	83,24 (16,23)	37	6,83 (2,53)	-6,03	-0,38 [-0,76; -0,01]

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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]**
									[-11,97; -0,10] 0,0463	
Zyklus 21	179	78,89 (19,44)	78	1,77 (1,74)	123	80,89 (17,04)	30	4,30 (2,76)	-2,53 [-8,92; 3,87] 0,4383	-0,17 [-0,58; 0,25]
Zyklus 22	179	78,45 (19,40)	56	2,63 (1,95)	123	78,55 (17,97)	23	2,45 (3,10)	0,17 [-7,01; 7,36] 0,9621	0,01 [-0,48; 0,50]
Zyklus 23	179	77,72 (22,15)	38	1,55 (2,28)	123	81,57 (19,08)	17	4,25 (3,60)	-2,70 [-11,05; 5,65] 0,5262	-0,19 [-0,77; 0,40]
Zyklus 24	179	80,87 (17,09)	23	3,55 (2,84)	123	82,67 (16,09)	10	3,29 (4,47)	0,26 [-10,12; 10,65] 0,9604	0,02 [-0,73; 0,77]
Zyklus 25	179	82,35 (14,71)	17	7,72 (3,41)	123	80,00 (18,86)	6	4,42 (5,86)	3,30 [-9,99; 16,58] 0,6265	0,23 [-0,71; 1,17]
Rollenfunktion										
Zyklus 1	179	71,29 (26,94)	166	NE	123	70,35 (33,31)	113	NE	NE	NE
Zyklus 2	179	72,19 (26,27)	169	1,19 (1,75)	123	72,08 (29,54)	114	0,44 (2,18)	0,75 [-4,73; 6,23] 0,7887	0,03 [-0,21; 0,27]
Zyklus 3	179	74,90 (25,07)	168	3,35 (1,77)	123	73,66 (29,05)	112	2,61 (2,19)	0,74 [-4,77; 6,26] 0,7918	0,03 [-0,21; 0,27]
Zyklus 4	179	73,88 (26,05)	164	1,87 (1,78)	123	69,85 (29,74)	110	-0,60 (2,21)	2,47 [-3,09; 8,03] 0,3842	0,11 [-0,13; 0,35]
Zyklus 5	179	73,91 (25,40)	161	0,97 (1,80)	123	72,60 (30,01)	104	1,30 (2,26)	-0,33 [-5,98; 5,33] 0,9102	-0,01 [-0,26; 0,23]
Zyklus 6	179	71,94 (26,03)	155	0,23 (1,83)	123	71,33 (27,02)	100	-0,62 (2,30)	0,85 [-4,90; 6,61] 0,7712	0,04 [-0,21; 0,29]

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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	179	74,00 (26,72)	150	1,93 (1,85)	123	72,11 (27,66)	95	0,86 (2,35)	1,07 [-4,80; 6,95] 0,7202	0,05 [-0,21; 0,30]
Zyklus 8	179	72,87 (25,23)	145	1,11 (1,89)	123	74,73 (27,03)	91	2,87 (2,41)	-1,76 [-7,76; 4,24] 0,5656	-0,08 [-0,34; 0,19]
Zyklus 9	179	71,62 (26,06)	138	-1,17 (1,93)	123	74,05 (26,12)	88	2,23 (2,46)	-3,40 [-9,52; 2,73] 0,2769	-0,15 [-0,42; 0,12]
Zyklus 10	179	74,06 (24,91)	133	1,64 (1,96)	153	73,61 (27,89)	84	1,87 (2,52)	-0,22 [-6,48; 6,04] 0,9441	-0,01 [-0,28; 0,26]
Zyklus 11	179	72,56 (26,16)	130	0,34 (1,99)	123	72,01 (27,33)	78	0,22 (2,60)	0,12 [-6,32; 6,55] 0,9716	0,01 [-0,28; 0,29]
Zyklus 12	179	74,41 (26,21)	127	1,87 (2,02)	123	75,23 (24,38)	72	3,34 (2,71)	-1,47 [-8,10; 5,16] 0,6639	-0,06 [-0,35; 0,23]
Zyklus 13	179	72,73 (25,91)	121	0,96 (2,06)	123	73,13 (30,42)	67	1,58 (2,81)	-0,62 [-7,45; 6,22] 0,8598	-0,03 [-0,33; 0,27]
Zyklus 14	179	76,13 (23,82)	118	4,09 (2,10)	123	74,49 (28,23)	66	2,08 (2,86)	2,01 [-4,95; 8,97] 0,5708	0,09 [-0,22; 0,39]
Zyklus 15	179	74,55 (23,57)	112	3,04 (2,15)	123	70,97 (29,25)	62	0,91 (2,93)	2,13 [-4,99; 9,25] 0,5571	0,09 [-0,22; 0,41]
Zyklus 16	179	73,39 (24,12)	109	1,85 (2,18)	123	75,44 (26,18)	57	3,39 (3,04)	-1,54 [-8,89; 5,80] 0,6802	-0,07 [-0,39; 0,25]
Zyklus 17	179	69,84 (25,33)	105	-1,84 (2,22)	123	74,68 (26,71)	52	3,29 (3,16)	-5,13 [-12,71; 2,44] 0,1840	-0,23 [-0,56; 0,11]
Zyklus 18	179	72,06 (24,62)	102	-0,34 (2,25)	123	74,00 (27,18)	50	3,37 (3,25)	-3,72 [-11,47; 4,04] 0,3476	-0,16 [-0,50; 0,18]
Zyklus 19	179	74,05 (23,93)	97	1,78 (2,30)	123	77,04 (23,91)	45	5,93 (3,40)	-4,15 [-12,21; 3,91] 0,3124	-0,18 [-0,54; 0,17]

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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 20	179	73,08 (25,06)	91	0,22 (2,36)	123	79,28 (22,01)	37	6,55 (3,68)	-6,23 [-14,90; 2,25] 0,1484	-0,28 [-0,66; 0,10]
Zyklus 21	179	72,65 (25,90)	78	0,70 (2,51)	123	77,78 (23,30)	30	4,83 (4,03)	-4,13 [-13,44; 5,18] 0,3847	-0,19 [-0,61; 0,23]
Zyklus 22	179	73,51 (24,37)	56	1,53 (2,87)	123	81,16 (22,64)	23	9,31 (4,58)	-7,78 [-18,37; 2,81] 0,1500	-0,36 [-0,85; 0,13]
Zyklus 23	179	76,75 (24,06)	38	3,08 (3,39)	123	79,41 (26,04)	17	8,16 (5,36)	-5,08 [-17,50; 7,34] 0,4227	-0,24 [-0,82; 0,35]
Zyklus 24	179	78,26 (22,15)	23	4,98 (4,29)	123	81,67 (22,84)	10	7,09 (6,75)	-2,11 [-17,77; 13,56] 0,7919	-0,10 [-0,85; 0,65]
Zyklus 25	179	77,45 (23,53)	17	8,19 (5,13)	123	77,78 (25,09)	6	11,14 (8,94)	-2,95 [-23,14; 17,25] 0,7748	-0,14 [-1,08; 0,81]
Soziale Funktion										
Zyklus 1	179	78,21 (23,33)	166	NE	123	78,87 (26,94)	112	NE	NE	NE
Zyklus 2	179	80,57 (21,65)	169	2,33 (1,70)	123	80,85 (26,16)	114	1,52 (2,12)	0,81 [-4,53; 6,15] 0,7662	0,04 [-0,20; 0,27]
Zyklus 3	179	79,07 (21,96)	168	-0,12 (1,72)	123	80,21 (27,17)	112	0,50 (2,14)	-0,63 [-6,00; 4,75] 0,8193	-0,03 [-0,27; 0,21]
Zyklus 4	179	79,57 (21,71)	164	0,55 (1,73)	123	78,33 (26,67)	110	-0,57 (2,15)	1,11 [-7,80; 3,93] 0,5170	0,05 [-0,19; 0,29]
Zyklus 5	179	80,33 (21,48)	161	0,82 (1,75)	123	79,01 (26,48)	104	-0,92 (2,20)	1,74 [-3,77; 7,24] 0,5361	0,08 [-0,17; 0,33]

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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 6	179	75,91 (23,12)	155	-3,04 (1,77)	123	74,83 (29,06)	100	-5,19 (2,24)	2,16 [-3,44; 7,75] 0,4502	0,10 [-0,16; 0,35]
Zyklus 7	179	77,22 (23,44)	150	-2,71 (1,80)	123	77,19 (26,08)	95	-2,83 (2,29)	0,11 [-5,60; 5,83] 0,9689	0,01 [-0,25; 0,26]
Zyklus 8	179	76,67 (23,11)	145	-2,00 (1,83)	123	79,12 (25,41)	91	0,20 (2,34)	-2,20 [-8,03; 3,62] 0,4585	-0,10 [-0,36; 0,16]
Zyklus 9	179	78,26 (22,02)	138	-0,95 (1,87)	123	76,52 (26,34)	88	-2,70 (2,38)	1,76 [-4,18; 7,70] 0,5620	0,08 [-0,19; 0,35]
Zyklus 10	179	78,32 (21,81)	133	-0,62 (1,90)	123	77,98 (24,57)	84	-1,42 (2,44)	0,80 [-5,27; 6,87] 0,7961	0,04 [-0,24; 0,31]
Zyklus 11	179	78,08 (21,87)	130	-1,40 (1,93)	123	79,70 (24,86)	78	-0,70 (2,52)	-0,71 [-6,94; 5,53] 0,8237	-0,03 [-0,31; 0,25]
Zyklus 12	179	77,69 (21,84)	127	-2,44 (1,96)	123	77,55 (24,89)	72	-2,97 (2,62)	0,53 [-5,89; 6,96] 0,8714	0,02 [-0,27; 0,31]
Zyklus 13	179	79,20 (21,22)	121	-0,16 (2,00)	123	78,61 (24,41)	67	-0,17 (2,72)	0,01 [-6,61; 6,63] 0,9984	0,00 [-0,30; 0,30]
Zyklus 14	179	78,39 (22,04)	118	-1,28 (2,03)	123	78,28 (24,97)	66	-1,46 (2,77)	0,18 [-6,56; 6,93] 0,9574	0,01 [-0,29; 0,31]
Zyklus 15	179	79,46 (21,22)	112	-0,25 (2,08)	123	75,54 (25,02)	62	-3,42 (2,84)	3,18 [-3,72; 10,08] 0,3666	0,14 [-0,17; 0,46]
Zyklus 16	179	76,61 (24,23)	109	-2,86 (2,12)	123	76,290 (25,35)	57	-3,02 (2,94)	0,16 [-6,95; 7,27] 0,9652	0,01 [-0,31; 0,33]
Zyklus 17	179	76,19 (24,88)	105	-2,83 (2,15)	123	77,56 (24,89)	52	-1,72 (3,06)	-1,11 [-8,45; 6,22] 0,7658	-0,05 [-0,38; 0,28]
Zyklus 18	179	74,02 (24,77)	102	-5,05 (2,19)	123	75,33 (24,10)	50	-3,14 (3,15)	-1,91 [-9,42; 5,60] 0,6176	-0,09 [-0,43; 0,25]
Zyklus 19	179	78,18 (21,43)	97	-1,05 (2,23)	123	78,15 (24,05)	45	-0,19 (3,29)	-0,85 [-8,65; 6,95]	-0,04 [-0,39; 0,32]

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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]**
									0,8304	
Zyklus 20	179	78,21 (22,73)	91	-0,78 (2,29)	123	81,08 (22,28)	37	2,60 (3,55)	-3,38 [-11,67; 4,91] 0,4238	-0,16 [-0,54; 0,23]
Zyklus 21	179	76,50 (21,22)	78	-2,88 (2,43)	123	80,00 (26,77)	30	1,30 (3,89)	-4,17 [-13,16; 4,81] 0,3625	-0,19 [-0,61; 0,22]
Zyklus 22	179	79,76 (21,25)	56	-1,79 (2,76)	123	78,26 (28,17)	23	1,82 (4,41)	-3,61 [-13,81; 6,59] 0,4872	-0,17 [-0,66; 0,32]
Zyklus 23	179	80,70 (21,06)	38	0,95 (3,26)	123	77,45 (31,70)	17	-0,17 (5,15)	1,12 [-10,82; 13,06] 0,8544	0,05 [-0,53; 0,64]
Zyklus 24	179	76,09 (23,48)	23	-0,25 (4,11)	123	81,67 (24,15)	10	3,94 (6,47)	-4,19 [-19,20; 10,82] 0,5843	-0,21 [-0,96; 0,54]
Zyklus 25	179	80,39 (20,61)	17	5,00 (4,92)	123	80,56 (19,48)	6	10,30 (8,55)	-5,30 [-24,63; 14,03] 0,5910	-0,26 [-1,20; 0,69]
Allgemeiner Gesundheitszustand										
Zyklus 1	179	66,21 (20,36)	166	NE	123	61,48 (23,33)	112	NE	NE	NE
Zyklus 2	179	64,40 (19,71)	169	-0,69 (1,35)	123	64,33 (20,99)	114	0,24 (1,69)	-0,93 [-5,18; 3,31] 0,6667	-0,05 [-0,29; 0,19]
Zyklus 3	179	66,17 (18,79)	168	0,53 (1,37)	123	66,52 (19,57)	112	2,44 (1,70)	-1,91 [-6,18; 2,37] 0,3816	-0,11 [-0,35; 0,13]
Zyklus 4	179	65,24 (19,83)	164	-1,00 (1,38)	123	66,14 (19,50)	110	1,89 (1,71)	-2,89 [-7,21; 1,42] 0,1883	-0,16 [-0,41; 0,08]
Zyklus 5	179	66,05 (19,95)	161	-0,31 (1,39)	123	66,35 (19,29)	104	2,17 (1,75)	-2,48 [-6,87; 1,91] 0,2679	-0,14 [-0,39; 0,11]

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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 6	179	65,05 (19,95)	155	-0,71 (1,41)	123	65,42 (21,79)	100	1,29 (1,79)	-2,00 [-6,47; 2,46] 0,3789	-0,11 [-0,37; 0,14]
Zyklus 7	179	66,06 (19,67)	150	-0,34 (1,43)	123	65,53 (19,55)	95	1,76 (1,83)	-2,10 [-6,66; 2,46] 0,3665	-0,12 [-0,38; 0,14]
Zyklus 8	179	65,57 (19,53)	145	0,06 (1,46)	123	65,29 (17,36)	91	1,56 (1,87)	-1,50 [-6,15; 3,16] 0,5283	-0,08 [-0,35; 0,18]
Zyklus 9	179	66,85 (20,47)	138	0,31 (1,49)	123	65,81 (18,40)	88	3,42 (1,90)	-3,11 [-7,86; 1,63] 0,1982	-0,18 [-0,45; 0,09]
Zyklus 10	179	65,91 (18,79)	133	0,12 (1,52)	123	66,27 (17,87)	84	3,11 (1,95)	-2,99 [-7,84; 1,86] 0,2272	-0,17 [-0,44; 0,11]
Zyklus 11	179	66,35 (19,03)	130	0,18 (1,54)	123	64,85 (19,31)	78	0,50 (2,02)	-0,33 [-5,31; 4,66] 0,8980	-0,02 [-0,30; 0,26]
Zyklus 12	179	68,11 (19,36)	127	1,63 (1,56)	123	67,71 (18,29)	72	4,64 (2,10)	-3,01 [-8,15; 2,13] 0,2515	-0,17 [-0,46; 0,12]
Zyklus 13	179	66,46 (19,20)	121	0,94 (1,60)	123	65,30 (21,30)	67	3,36 (2,18)	-2,42 [-7,72; 2,88] 0,3714	-0,14 [-0,44; 0,16]
Zyklus 14	179	67,30 (18,53)	118	1,01 (1,62)	123	69,82 (15,73)	66	6,52 (2,21)	-5,51 [-10,90; -0,12] 0,0451	-0,31 [-0,61; -0,01]
Zyklus 15	179	67,26 (18,20)	112	2,06 (1,66)	123	63,84 (20,24)	62	1,65 (2,27)	0,41 [-5,11; 5,93] 0,8843	0,02 [-0,29; 0,34]
Zyklus 16	179	66,90 (17,73)	109	1,09 (1,69)	123	66,52 (19,13)	57	2,46 (2,35)	-1,37 [-7,06; 4,32] 0,6378	-0,08 [-0,40; 0,24]
Zyklus 17	179	67,86 (18,65)	105	2,31 (1,72)	123	67,31 (17,69)	52	3,23 (2,45)	-0,92 [-6,79; 4,95] 0,7579	-0,05 [-0,39; 0,28]
Zyklus 18	179	66,83 (18,84)	102	1,14 (1,74)	123	68,67 (17,94)	50	5,43 (2,52)	-4,29 [-10,30; 1,72] 0,1616	-0,24 [-0,58; 0,10]

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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 19	179	67,96 (18,10)	97	1,65 (1,78)	123	71,11 (18,08)	45	8,81 (2,64)	-7,16 [-13,40; -0,91] 0,0248	-0,41 [-0,76; -0,05]
Zyklus 20	179	66,76 (18,45)	91	1,36 (1,83)	123	69,82 (17,27)	37	7,26 (2,86)	-5,90 [-12,55; 0,76] 0,0825	-0,34 [-0,72; 0,04]
Zyklus 21	179	65,81 (17,90)	78	0,12 (1,95)	123	70,00 (17,45)	30	7,82 (3,13)	-7,70 [-14,94; -0,46] 0,0370	-0,45 [-0,87; -0,03]
Zyklus 22	179	64,29 (18,31)	56	1,22 (2,23)	123	69,57 (16,01)	23	9,39 (3,57)	-8,16 [-16,41; 0,09] 0,0525	-0,49 [-0,98; 0,01]
Zyklus 23	179	68,64 (16,38)	38	2,09 (2,64)	123	69,61 (24,11)	17	8,61 (4,18)	-6,52 [-16,21; 3,18] 0,1875	-0,39 [-0,98; 0,19]
Zyklus 24	179	65,58 (15,14)	23	-0,66 (3,35)	123	72,50 (17,15)	10	12,95 (5,27)	-13,60 [-25,85; -1,36] 0,0295	-0,84 [-1,59; -0,08]
Zyklus 25	179	64,22 (12,76)	17	1,42 (4,01)	123	66,67 (26,35)	6	7,97 (7,00)	-6,55 [-22,35; 9,25] 0,4163	-0,39 [-1,34; 0,55]

Datenschnitt: 07.02.2020

Höhere Werte zeigen eine bessere Lebensqualität an. Zyklen mit weniger als insgesamt 20 Patienten sind nicht dargestellt.

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 Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und nach R-ISS Stadium (I oder

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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]**
II vs. III vs. Nicht klassifiziert) nach IRT, Zyklus, Interaktion zwischen Behandlung und Zyklus, sowie Interaktion zwischen Anzahl vorheriger und R-ISS Stadien als feste kategorische Wirkfaktoren. Die Ko-Varianzstruktur der R Matrix im MMRM ist AR(1). Abkürzungen: CfB: Change from Baseline; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; LS- Mean: Least squares means; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurements; MW: Mittelwert; NE: not estimable (nicht berechenbar); R-ISS: Revised International Staging System. 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 07. Februar 2020 zeigt für die Parameter physisches Empfinden in den Zyklen 16 und 20 und allgemeiner Gesundheitszustand in den Zyklen 14, 19, 21 und 24 einen statistisch signifikanten Unterschied im Hedges´ g zugunsten von Kd. Zu allen anderen Zeitpunkten findet sich kein signifikanter Unterschied. Für den Parameter allgemeiner Gesundheitsstatus zeigt sich jedoch allen Zyklen, mit Ausnahme von Zyklus 15, eine positive Tendenz zugunsten Kd.

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 (IKEMA) 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 4-54: Operationalisierung von EORTC QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild)

Studie	Operationalisierung von EORTC QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild)
IKEMA	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. **Domäne EORTC QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild)** 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. 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. Todesfälle sind als Zensierung 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 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 Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT, Zyklus, Interaktion zwischen Behandlung und Zyklus, sowie Interaktion zwischen vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS Stadium. Fehlende Werte wurden mittels LOCF-Imputation ergänzt.
Abkürzungen: EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; MCID: Minimal Clinically Important Difference, MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurements, R- ISS: Revised International Staging System	

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 4-55: 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
IKEMA	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 77,9 % für den IKd- und 78,5 % für den Kd-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 4-56: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte)

Endpunkt	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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	94/179 (52,5)	10,61 [5,85; NE]	69/123 (56,1)	8,44 [4,96; 19,61]	0,90 [0,66; 1,24] 0,5300	0,5298
Körperbild	102/179 (57,0)	8,97 [6,51; 15,67]	59/123 (48,0)	20,57 [7,26; NE]	1,22 [0,88; 1,70] 0,2254	0,2246

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1), R-ISS-Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IKd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1), R-ISS-Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT.

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

Quelle: Sanofi 2021a

In der Gesamtschau der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte der mittels EORTC QLQ-MY20 erhobenen Skalen Zukunftsperspektive und Körperbild zum Datenschnitt 07. Februar 2020 wurde für keinen Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen.

Der Punktschätzer liegt für den Parameter Zukunftsperspektive zugunsten der Dreifachkombination IKd und für den Parameter Körperbild zugunsten der Zweifachkombination Kd.

Die nachfolgende Abbildung 4-74 bis Abbildung 4-75 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für alle erfassten Funktionsskalen wieder.

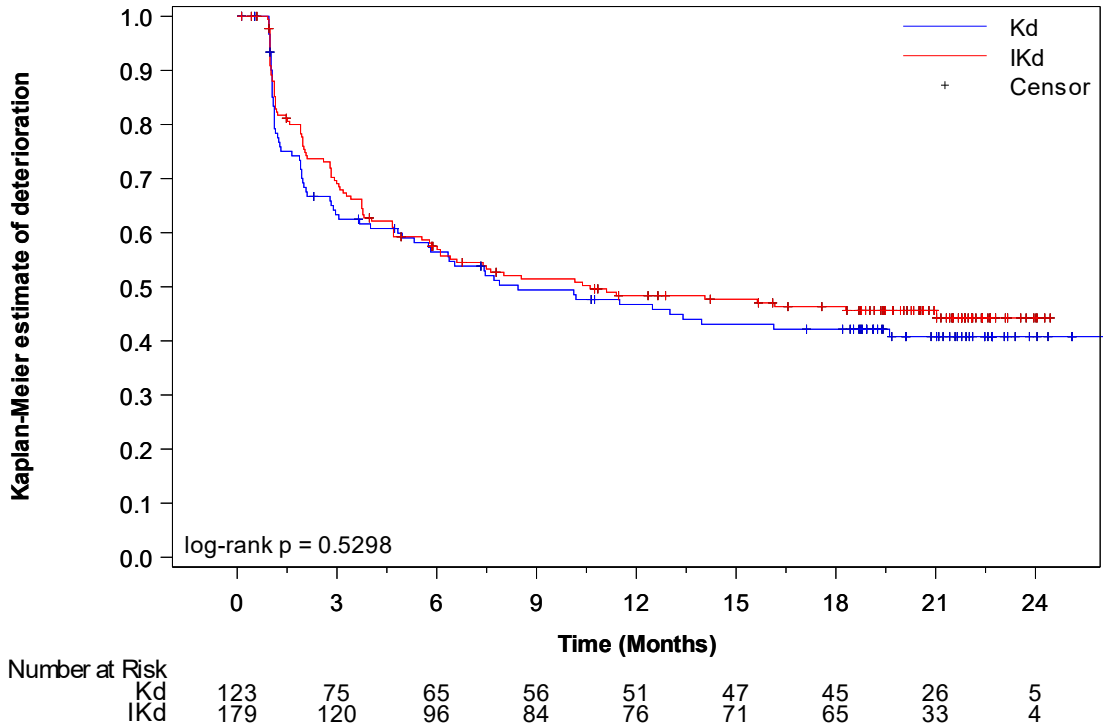


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Zukunftsperspektive

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib+ Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

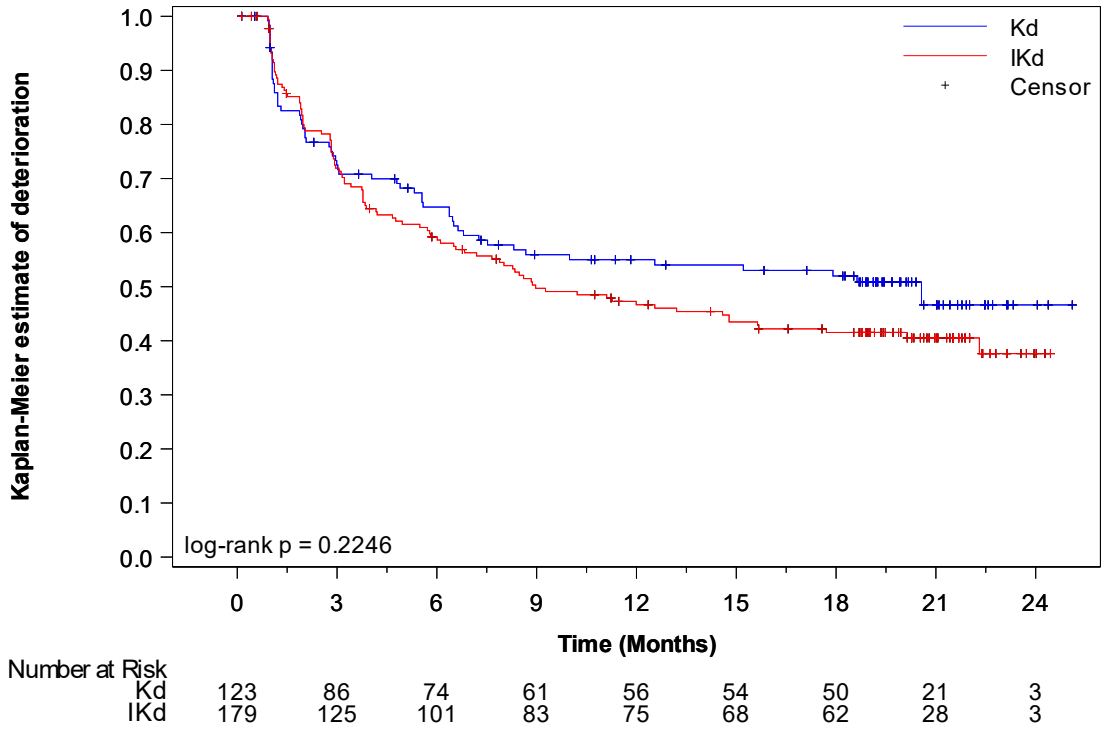


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Körperbild

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib+ Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte)

Endpunkt	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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	50/179 (27,9)	NE [NE; NE]	41/123 (33,3)	NE [23,98; NE]	0,83 [0,55; 1,26] 0,3761	0,3754
Körperbild	42/179 (23,5)	24,44 [24,44; NE]	30/123 (24,4)	NE [NE; NE]	0,90 [0,56; 1,44] 0,6534	0,6532

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1), R-ISS-Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IKd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1), R-ISS-Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT.

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

Quelle: Sanofi 2021a

In der Gesamtschau der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der mittels EORTC QLQ-MY20 erhobenen Skalen Zukunftsperspektive und Körperbild zum Datenschnitt 07. Februar 2020 wurde für keinen Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen.

Der Punktschätzer liegt für beide Parameter zugunsten der Dreifachkombination IKd gegenüber der Zweifachkombination Kd.

Die nachfolgende Abbildung 4-76 bis Abbildung 4-77 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für alle erfassten Funktionsskalen wieder.

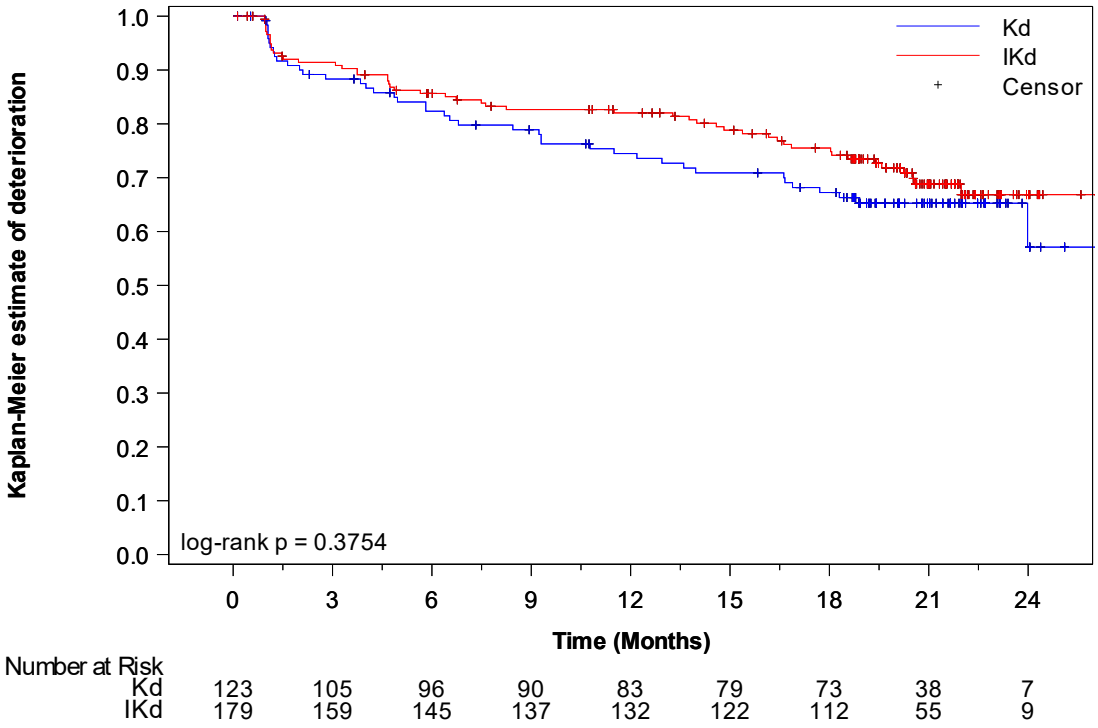


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Zukunftsperspektive

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib+ Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

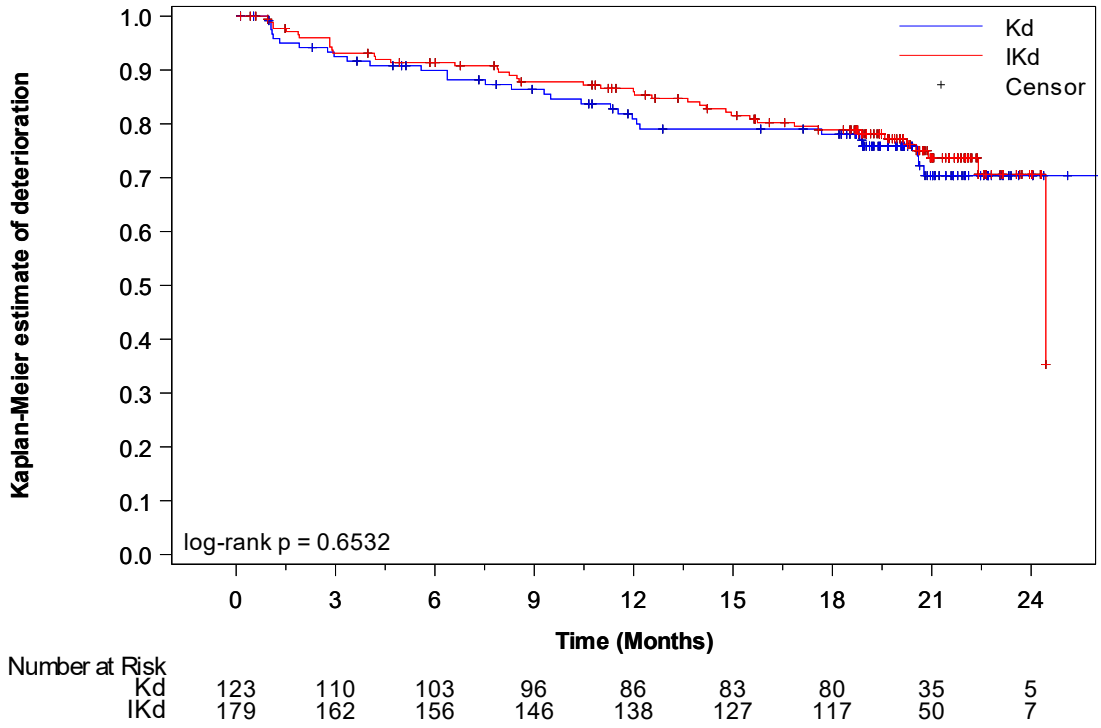


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Körperbild

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib+ Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte)

Endpunkt	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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	128/179 (71,5)	1,97 [1,25; 2,07]	79/123 (64,2)	3,71 [1,94; 5,82]	1,28 [0,96; 1,69] 0,0922	0,0915
Körperbild	40/179 (22,3)	NE [NE; NE]	28/123 (22,8)	NE [NE; NE]	0,99 [0,61; 1,61] 0,9626	0,9627

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1), R-ISS-Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR > 1 zeigt einen Vorteil für IKd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1), R-ISS-Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT.

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

Quelle: Sanofi 2021a

In der Gesamtschau der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 10 Punkte der mittels EORTC QLQ-MY20 erhobenen Skalen Zukunftsperspektive und Körperbild zum Datenschnitt 07. Februar 2020 wurde für keinen Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen.

Der Punktschätzer liegt für Zukunftsperspektive zugunsten von der Dreifachkombination IKd und für Körperbild zugunsten der Zweifachkombination Kd.

Die nachfolgende Abbildung 4-78 bis Abbildung 4-79 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für alle erfassten Funktionsskalen wieder.

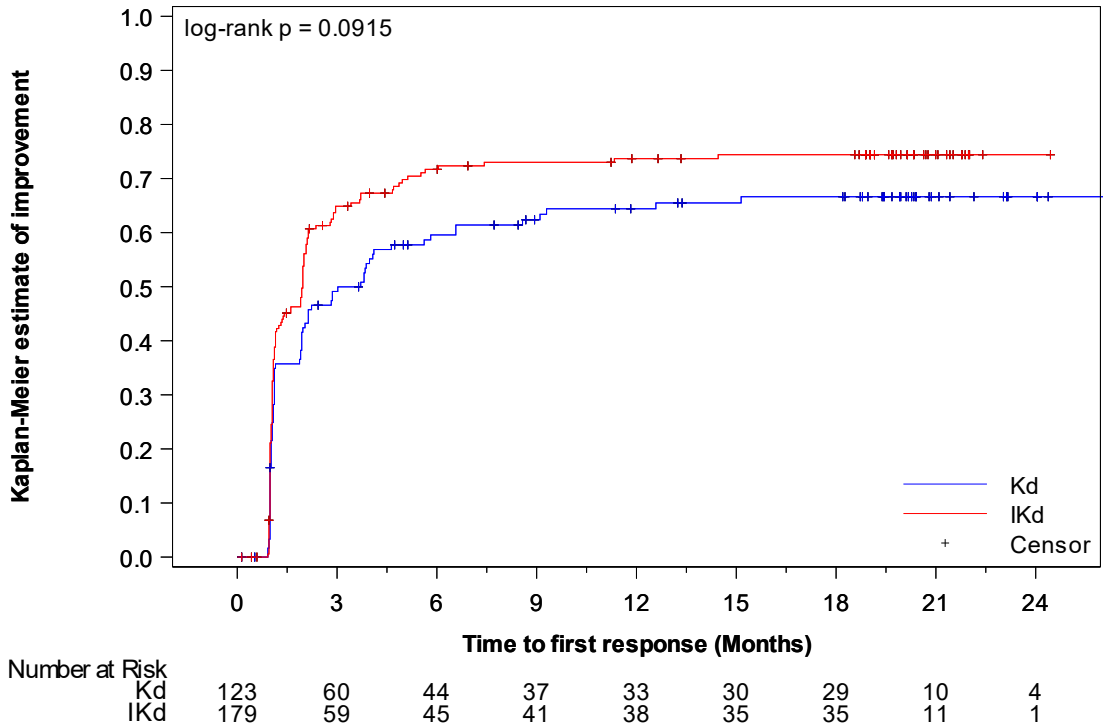


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-MY20 – Zukunftsperspektive

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib+ Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

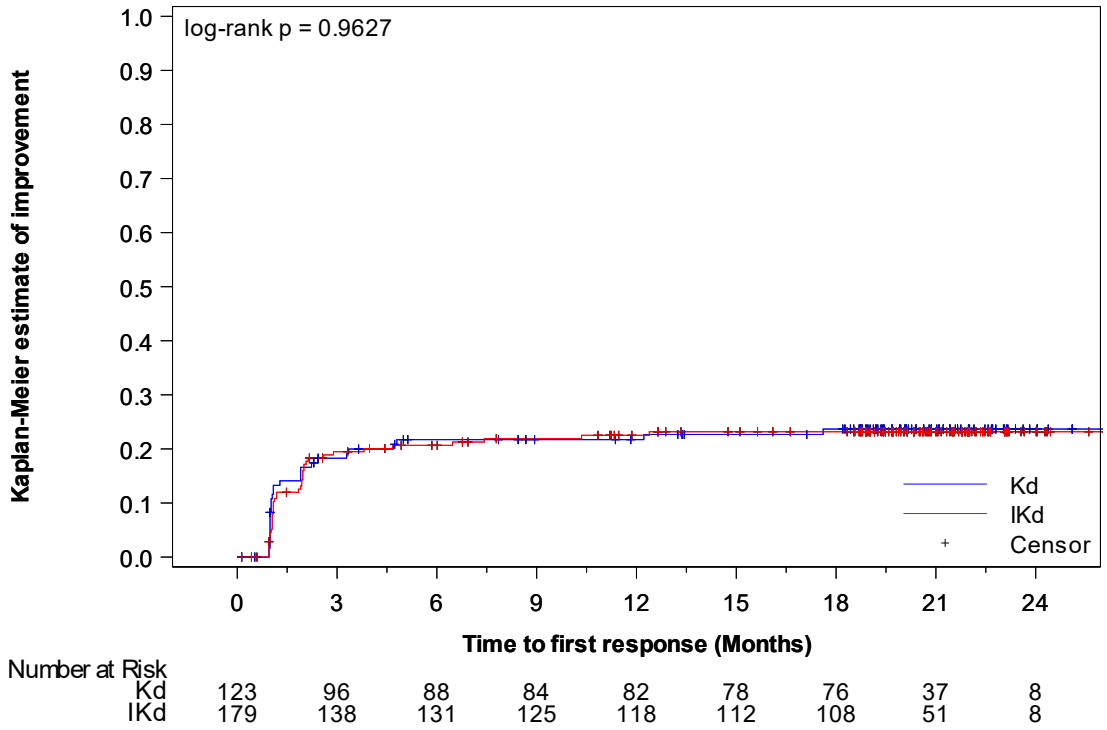


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EORTC QLQ-MY20 – Körperbild

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib+ Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte)

Endpunkt	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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	78/179 (43,6)	21,45 [18,63; NE]	42/123 (34,1)	24,05 [24,02; NE]	1,36 [0,93; 1,99] 0,1165	0,1151
Körperbild	22/179 (12,3)	NE [NE; NE]	12/123 (9,8)	NE [NE; NE]	1,26 [0,62; 2,55] 0,5210	0,5201

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1), R-ISS-Stadium (I oder II vs. III

vs. nicht klassifiziert) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR > 1 zeigt einen Vorteil für IKd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1), R-ISS-Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT.

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

Quelle: Sanofi 2021a

In der Gesamtschau der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der mittels EORTC QLQ-MY20 erhobenen Skalen Zukunftsperspektive und Körperbild zum Datenschnitt 07. Februar 2020 wurde für keinen Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen.

Der Punktschätzer liegt für beide Parameter zugunsten der Dreifachkombination IKd gegenüber der Zweifachkombination Kd.

Die nachfolgende Abbildung 4-80 bis Abbildung 4-81 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für Funktionsskalen wieder.

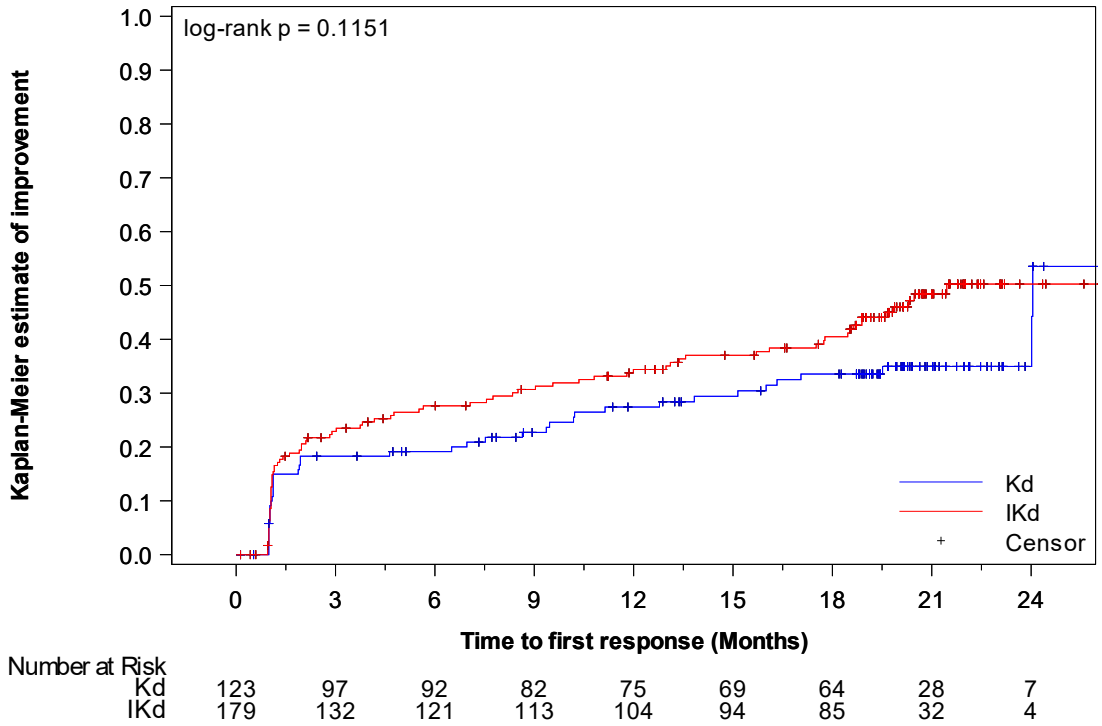


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-MY20 – Zukunftsperspektive

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib+ Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

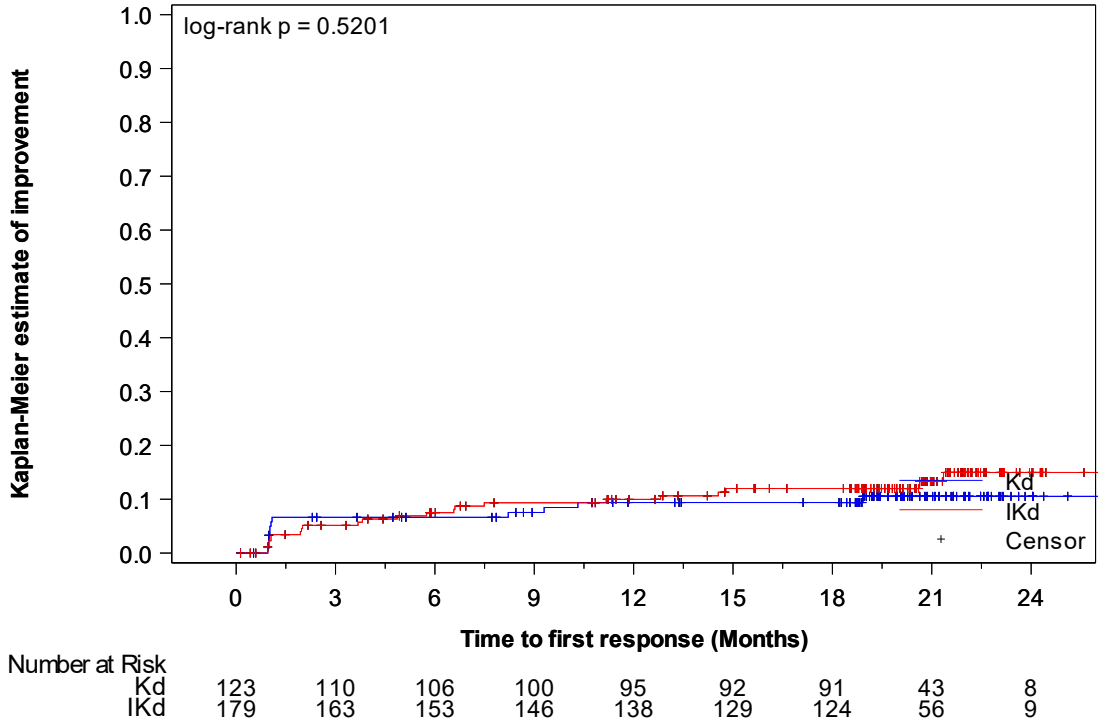


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EORTC QLQ-MY20 – Körperbild

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib+ Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

Tabelle 4-60: MMRM-Analyse des EORTC QLQ-MY20 Zukunftsperspektive und Körperbild

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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										
Zyklus 1	179	63,14 (25,09)	167	NE	123	67,64 (24,27)	114	NE	NE	NE
Zyklus 2	179	69,41 (24,38)	170	5,85 (1,54)	123	69,10 (21,51)	114	2,40 (1,90)	3,45 [-1,35; 8,24] 0,1589	0,17 [-0,07; 0,41]
Zyklus 3	179	71,89 (22,15)	168	8,10 (1,55)	123	73,12 (22,35)	112	6,12 (1,91)	1,98 [-2,85; 6,80] 0,4214	0,10 [-0,14; 0,34]

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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	179	71,00 (22,78)	164	7,26 (1,56)	123	74,75 (21,86)	110	8,08 (1,93)	-0,82 [-5,68; 4,04] 0,7404	-0,04 [-0,28; 0,20]
Zyklus 5	179	69,98 (24,27)	161	5,61 (1,57)	123	74,47 (22,85)	104	8,73 (1,97)	-3,12 [-8,06; 1,82] 0,2156	-0,16 [-0,40; 0,09]
Zyklus 6	179	72,19 (22,88)	155	7,97 (1,59)	123	75,00 (20,97)	100	8,87 (2,00)	-0,89 [-5,91; 4,12] 0,7266	-0,04 [-0,30; 0,21]
Zyklus 7	179	71,63 (24,31)	150	6,82 (1,62)	123	75,56 (22,08)	95	8,96 (2,05)	-2,14 [-7,26; 2,97] 0,4115	-0,11 [-0,37; 0,15]
Zyklus 8	179	72,30 (22,61)	146	8,10 (1,64)	123	72,77 (23,61)	91	7,71 (2,09)	0,40 [-4,82; 5,62] 0,8814	0,02 [-0,24; 0,28]
Zyklus 9	179	70,74 (25,42)	139	6,31 (1,67)	123	73,74 (20,37)	88	7,48 (2,14)	-1,17 [-6,49; 4,15] 0,6663	-0,06 [-0,33; 0,21]
Zyklus 10	179	74,10 (21,22)	133	9,54 (1,71)	123	74,21 (22,89)	84	9,08 (2,18)	0,47 [-4,98; 5,91] 0,8668	0,02 [-0,25; 0,30]
Zyklus 11	179	75,21 (21,41)	130	10,59 (1,74)	123	73,65 (22,09)	78	7,35 (2,26)	3,25 [-2,34; 8,83] 0,2540	0,16 [-0,12; 0,45]
Zyklus 12	179	74,72 (20,12)	127	9,95 (1,76)	123	72,07 (20,86)	72	5,64 (2,35)	4,31 [-1,44; 10,07] 0,1415	0,22 [-0,07; 0,51]
Zyklus 13	179	74,29 (21,76)	121	10,15 (1,80)	123	75,12 (20,57)	67	8,98 (2,44)	1,17 [-4,77; 7,11] 0,6990	0,06 [-0,24; 0,36]
Zyklus 14	179	74,85 (22,23)	118	9,97 (1,82)	123	74,58 (20,79)	66	8,85 (2,49)	1,13 [-4,94; 7,19] 0,7158	0,06 [-0,25; 0,36]
Zyklus 15	179	75,89 (21,19)	112	11,08 (1,87)	123	74,55 (20,95)	62	8,63 (2,55)	2,46 [-3,75; 8,66] 0,4377	0,12 [-0,19; 0,44]
Zyklus 16	179	75,43 (23,72)	109	10,98 (1,90)	123	77,58 (18,72)	57	11,09 (2,65)	-0,10 [-6,50; 6,29] 0,9749	-0,01 [-0,33; 0,32]
Zyklus 17	179	73,65 (24,13)	105	9,54 (1,93)	123	76,50 (19,88)	52	10,17 (2,75)	-0,63 [-7,22; 5,97] 0,8524	-0,03 [-0,36; 0,30]

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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	179	70,70 (23,86)	102	6,49 (1,96)	123	75,56 (21,06)	50	10,27 (2,83)	-3,78 [-10,54; 2,98] 0,2728	-0,19 [-0,53; 0,15]
Zyklus 19	179	70,79 (24,29)	97	7,22 (2,00)	123	74,07 (20,24)	45	8,78 (2,96)	-1,56 [-8,57; 5,45] 0,6624	-0,08 [-0,43; 0,28]
Zyklus 20	179	71,79 (24,64)	91	8,29 (2,05)	123	76,58 (21,24)	37	10,19 (3,19)	-1,90 [-9,34; 5,54] 0,6161	-0,10 [-0,48; 0,28]
Zyklus 21	179	72,51 (25,24)	78	8,66 (2,17)	123	77,78 (21,64)	30	11,48 (3,48)	-2,82 [-10,87; 5,24] 0,4930	-0,15 [-0,57; 0,27]
Zyklus 22	179	74,01 (22,65)	56	10,04 (2,46)	123	74,88 (26,21)	23	9,55 (3,94)	0,48 [-8,62; 9,59] 0,9168	0,03 [-0,47; 0,52]
Zyklus 23	179	75,15 (22,44)	38	8,96 (2,90)	123	70,59 (30,92)	17	10,02 (4,59)	-1,06 [-11,71; 9,59] 0,8457	-0,06 [-0,64; 0,53]
Zyklus 24	179	75,85 (19,14)	23	11,84 (3,66)	123	67,78 (31,19)	10	8,99 (5,75)	2,84 [-10,51; 16,20] 0,6763	0,16 [-0,59; 0,91]
Zyklus 25	179	71,90 (21,20)	17	11,37 (4,38)	123	61,11 (31,23)	6	1,46 (7,59)	9,91 [-7,25; 27,08] 0,2574	0,54 [-0,40; 1,49]
Körperbild										
Zyklus 1	179	87,62 (22,99)	167	NE	123	88,01 (22,67)	114	NE	NE	NE
Zyklus 2	179	85,69 (23,45)	170	-1,45 (1,69)	123	85,67 (22,16)	114	-1,41 (2,10)	-0,04 [-5,32; 5,24] 0,9882	0,00 [-0,24; 0,24]
Zyklus 3	179	88,49 (23,07)	168	0,64 (1,70)	123	89,29 (19,10)	112	1,51 (2,11)	-0,87 [-6,19; 4,44] 0,7477	-0,04 [-0,28; 0,20]
Zyklus 4	179	84,96 (25,13)	164	-2,66 (1,72)	123	85,15 (24,97)	110	-2,16 (2,12)	-0,50 [-5,86; 4,86] 0,8557	-0,02 [-0,26; 0,22]
Zyklus 5	179	83,23 (25,85)	161	-4,31 (1,74)	123	86,54 (23,46)	104	0,78 (2,17)	-3,53 [-8,98; 1,92] 0,2039	-0,16 [-0,41; 0,09]

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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 6	179	83,66 (26,69)	155	-3,31 (1,76)	123	84,33 (24,37)	100	-2,50 (2,21)	-0,82 [-6,36; 4,72] 0,7721	-0,04 [-0,29; 0,21]
Zyklus 7	179	82,67 (26,11)	150	-4,43 (1,79)	123	84,21 (24,72)	95	-1,72 (2,26)	-2,71 [-8,37; 2,95] 0,3475	-0,12 [-0,38; 0,13]
Zyklus 8	179	84,25 (25,13)	146	-1,53 (1,82)	123	80,22 (28,96)	91	-6,76 (2,32)	5,24 [-0,54; 11,01] 0,0754	0,24 [-0,02; 0,50]
Zyklus 9	179	84,41 (26,10)	139	-2,45 (1,85)	123	83,33 (23,71)	88	-3,81 (2,36)	1,36 [-4,53; 7,24] 0,6517	0,06 [-0,21; 0,33]
Zyklus 10	179	83,21 (26,15)	133	-2,42 (1,89)	123	83,73 (23,99)	84	-2,87 (2,42)	0,45 [-5,57; 6,47] 0,8840	0,02 [-0,25; 0,29]
Zyklus 11	179	85,13 (24,92)	130	-1,84 (1,92)	123	83,76 (25,05)	78	-3,50 (2,50)	1,65 [-4,53; 7,84] 0,6000	0,08 [-0,21; 0,36]
Zyklus 12	179	86,09 (21,18)	127	-1,10 (1,95)	123	83,33 (25,64)	72	-3,38 (2,60)	2,27 [-4,10; 8,65] 0,4842	0,10 [-0,19; 0,39]
Zyklus 13	179	83,20 (25,50)	121	-2,91 (1,99)	123	82,09 (24,84)	67	-3,96 (2,71)	1,06 [-5,53; 7,65] 0,7533	0,05 [-0,25; 0,35]
Zyklus 14	179	83,62 (24,17)	118	-3,57 (2,02)	123	82,83 (25,65)	66	-3,94 (2,76)	0,37 [-6,35; 7,08] 0,9144	0,02 [-0,29; 0,32]
Zyklus 15	179	84,82 (24,46)	112	-2,07 (2,07)	123	85,48 (24,61)	62	-0,78 (2,83)	-1,29 [-8,17; 5,58] 0,7126	-0,06 [-0,37; 0,25]
Zyklus 16	179	84,71 (21,53)	109	-2,95 (2,10)	123	83,04 (25,29)	57	-2,55 (2,94)	-0,40 [-7,49; 6,69] 0,9118	0,02 [-0,34; 0,30]
Zyklus 17	179	84,76 (23,13)	105	-2,22 (2,14)	123	83,97 (27,61)	52	-2,84 (3,06)	0,62 [-6,69; 7,93] 0,8683	0,03 [-0,31; 0,36]
Zyklus 18	179	85,29 (23,72)	102	-1,88 (2,17)	123	85,33 (22,50)	50	0,16 (3,14)	-2,04 [-9,53; 5,45] 0,5930	-0,09 [-0,43; 0,25]
Zyklus 19	179	83,85 (24,11)	97	-2,44 (2,21)	123	82,96 (25,25)	45	-1,63 (3,29)	-0,81 [-8,59; 6,97] 0,8387	-0,04 [-0,39; 0,32]

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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 20	179	85,35 (23,94)	91	-1,00 (2,27)	123	83,78 (24,37)	37	-0,33 (3,56)	-0,66 [-8,94; 7,61] 0,8749	-0,03 [-0,41; 0,35]
Zyklus 21	179	83,76 (23,26)	78	-3,45 (2,41)	123	80,00 (32,28)	30	-4,63 (3,90)	1,18 [-7,81; 10,16] 0,7976	0,06 [-0,37; 0,48]
Zyklus 22	179	85,71 (21,89)	56	-1,04 (2,75)	123	81,16 (26,26)	23	-4,81 (4,42)	3,77 [-6,45; 13,99] 0,4695	0,18 [-0,31; 0,67]
Zyklus 23	179	84,21 (21,56)	38	-3,19 (3,27)	123	76,47 (28,30)	17	-8,32 (5,18)	5,13 [-6,87; 17,13] 0,4019	0,25 [-0,33; 0,83]
Zyklus 24	179	85,51 (22,08)	23	-0,76 (4,15)	123	73,33 (30,63)	10	-14,83 (6,52)	14,08 [-1,06; 29,22] 0,0684	0,70 [-0,05; 1,45]
Zyklus 25	179	78,43 (26,20)	17	-5,64 (4,96)	123	55,56 (27,22)	6	-29,79 (8,64)	24,15 [4,63; 43,66] 0,0153	1,17 [0,22; 2,21]

Datenschnitt: 07.02.2020

Höhere Werte zeigen eine bessere Lebensqualität an. Zyklen mit weniger als insgesamt 20 Patienten sind nicht dargestellt.

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 Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und nach R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT, Zyklus, Interaktion zwischen Behandlung und Zyklus, sowie Interaktion zwischen Anzahl vorheriger und R-ISS Stadien als feste kategorische Wirkfaktoren.

Die Ko-Varianzstruktur der R Matrix im MMRM ist AR(1).

Abkürzungen: CfB: Change from Baseline; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; LS-Mean: Least squares means;MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurements; MW: Mittelwert; NE: not estimable (nicht berechenbar); R-ISS: Revised International Staging System, 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 07. Februar 2020 zeigt für den Parameter Körperbild im

Zyklus 25 einen statistisch signifikanten Unterschied im Hedges´ g zwischen IKd und Kd zugunsten von IKd.

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 (IKEMA) 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

Tabelle 4-61: Operationalisierung von EQ-5D-VAS

Studie	Operationalisierung EQ-5D-VAS
IKEMA	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). 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. Die Änderungen in den Skalen unter der Therapie sind operationalisiert als die Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Klinisch bedeutsame Veränderungen werden im Rahmen von Ereigniszeitanalysen dargestellt, bei denen die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte (Minimal Clinically Important Difference, MCID), Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um 10 Punkte, Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um 10 Punkte, gegenüber Studienbeginn ermittelt wurde. Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Zusätzlich wird eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der die Robustheit gegenüber einer Verschlechterung bzw. Verschlechterung von 7 Punkten gegenüber Studienbeginn ermittelt wird. Die Fragebögen wurden jeweils zu Baseline und Tag 1 des jeweiligen Zyklus erhoben. 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 Zensierung in die Analyse Zusätzlich wurde eine MMRM-Analyse für alle Zeitpunkte durchgeführt mit dem Wert Change-from-Baseline als Zielvariable und den Faktoren Behandlung, stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT, Zyklus, Interaktion zwischen Behandlung und Zyklus, sowie Interaktion zwischen vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS Stadium. 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: Minical Clinically Important Difference; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurements; R-ISS: Revised International Staging System	

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 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D-5L 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
IKEMA	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 76,6 % für den IKd- und 78,5 % für den Kd-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 4-63: Rücklaufquote EQ-5D-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Rücklaufquoten Population unter Behandlung[a]**				**Rücklaufquoten ITT-Population[b]**			
	IKd		**Kd**		**IKd**		**Kd**	
Anzahl der Patienten der Analyse-Population (N)	179		123		179		123	
	Anzahl Fragebögen				**Anzahl Fragebögen**			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	177	164 (92,7)	122	112 (91,8)	179	164 (91,6)	123	112 (91,1)
Zyklus 2	173	157 (90,8)	114	107 (93,9)	173	157 (90,8)	115	107 (93,0)
Zyklus 3	170	159 (93,5)	112	106 (94,6)	170	159 (93,5)	112	106 (94,6)
Zyklus 4	164	157 (95,7)	110	108 (98,2)	164	157 (95,7)	110	108 (98,2)
Zyklus 5	161	151 (93,8)	104	104 (100,0)	161	151 (93,8)	104	104 (100,0)
Zyklus 6	155	149 (96,1)	100	95 (95,0)	155	149 (96,1)	100	95 (95,0)
Zyklus 7	150	147 (98,0)	94	93 (98,9)	150	147 (98,0)	95	93 (97,9)
Zyklus 8	145	141 (97,2)	91	90 (98,9)	146	141 (96,6)	92	90 (97,8)
Zyklus 9	139	132 (95,0)	88	84 (95,5)	140	132 (94,3)	88	84 (95,5)
Zyklus 10	133	128 (96,2)	83	80 (96,4)	134	128 (95,5)	84	80 (95,2)
Zyklus 11	129	126 (97,7)	78	76 (97,4)	130	126 (96,9)	78	76 (97,4)
Zyklus 12	126	123 (97,6)	71	71 (100,0)	128	123 (96,1)	72	71 (98,6)
Zyklus 13	121	117 (96,7)	67	65 (97,0)	123	117 (95,1)	68	65 (95,6)
Zyklus 14	117	117 (100,0)	65	65 (100,0)	119	117 (98,3)	67	65 (97,0)
Zyklus 15	112	109 (97,3)	61	62 (101,6)	113	109 (96,5)	62	62 (100,0)
Zyklus 16	109	106 (97,3)	57	55 (96,5)	109	106 (97,3)	57	55 (96,5)
Zyklus 17	105	104 (99,1)	53	50 (94,3)	105	104 (99,1)	53	50 (94,3)
Zyklus 18	102	97 (95,1)	48	49 (102,1)	102	97 (95,1)	50	49 (98,0)

Zyklus 19	94	91 (96,8)	43	45 (104,7)	98	91 (92,9)	46	45 (97,8)
Zyklus 20	82	90 (109,8)	32	37 (115,6)	97	90 (92,8)	40	37 (92,5)
Zyklus 21	59	76 (128,8)	24	30 (125,0)	92	76 (82,6)	35	30 (85,7)
Zyklus 22	39	56 (143,6)	19	21 (110,5)	80	56 (70,0)	32	21 (65,6)
Zyklus 23	25	37 (148,0)	10	17 (170,0)	64	37 (57,8)	27	17 (63,0)
Zyklus 24	17	23 (135,3)	7	10 (142,9)	44	23 (52,3)	21	10 (47,6)
Zyklus 25	6	17 (283,3)	5	6 (120,0)	31	17 (54,8)	12	6 (50,0)
Therapie-ende	75	59 (78,7)	79	62 (78,5)	77	59 (76,6)	79	62 (78,5)

Datenschnitt: 07.02.2020

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; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; RCT: Randomized Controlled Trial

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 07. Dezember 2020 Ergebnisse zu Therapieende von 76,6 % der Patienten der ITT-Population im IKd Arm und 78,5 % der Patienten der ITT-Population im Kd-Arm verfügbar. Bis einschließlich Zyklus 21 lagen die Rücklaufquoten in beiden Behandlungsarmen bei durchgängig über 82 %. Bei denjenigen Patienten, die zu den entsprechenden Erhebungszeitpunkten unter Behandlung waren, umfasste die Rücklaufquote der Fragebögen zu Therapieende 78,7 % im IKd-Arm und 78,5 % im Kd-Arm (Tabelle 4-63).

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**IKd**		**Kd**		**IKd vs. Kd**	
	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)	115/179 (64,2)	5,32 [3,88; 8,87]	75/123 (61,0)	6,01 [4,76; 10,12]	1,09 [0,81; 1,46] 0,5835	0,5834
EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 10 Punkte)	103/179 (57,5)	8,18 [4,83; 12,78]	71/123 (57,7)	6,93 [4,96; 11,20]	1,01 [0,74; 1,36] 0,9697	0,9697

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1), R.ISS Stadium (I oder II vs III vs nicht klassifiziert) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IKd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1), R.ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; R-ISS: Revised International Staging System; 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 07. Februar 2020 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 07. Februar 2020 wurde kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen.

Der Punktschätzer liegt für beide MCIDs zugunsten der Zweifachkombination Kd gegenüber der Dreifachkombination IKd.

Die nachfolgende Abbildung 4-82 bis Abbildung 4-83 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für den EQ-5D-VAS wieder.

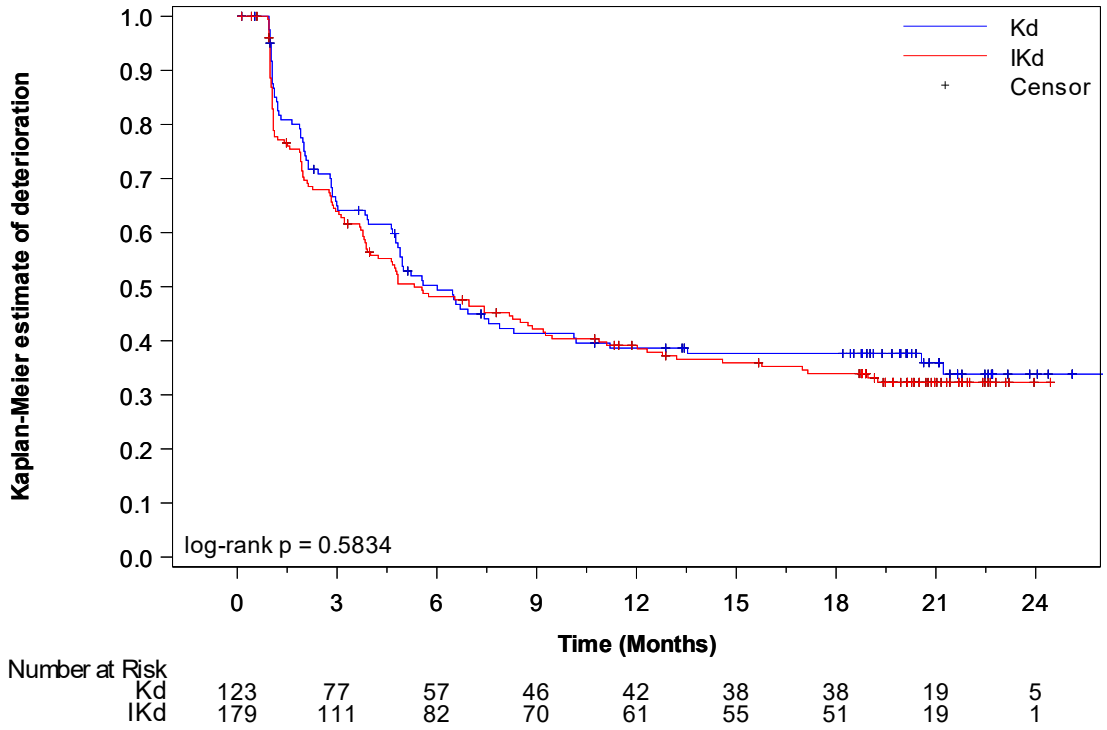


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung – EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 7 Punkte)

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

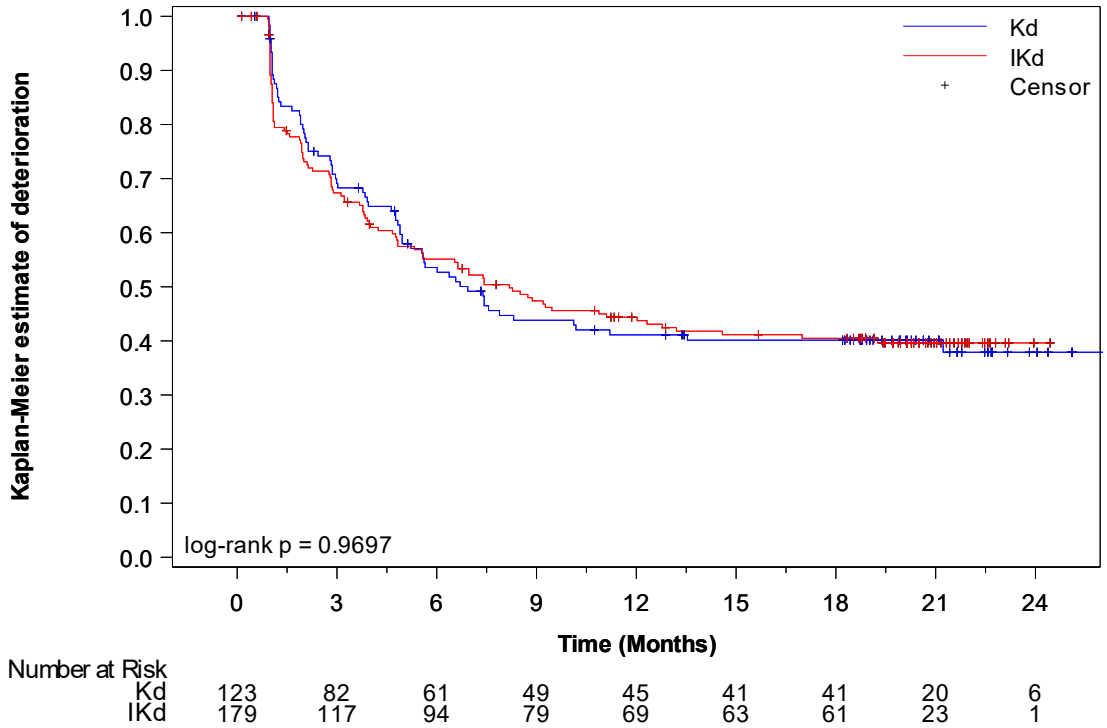


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung – EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 10 Punkte)

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**IKd**		**Kd**		**IKd vs. Kd**	
	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)	58/179 (32,4)	24,44 [23,10; 25,63]	31/123 (25,2)	NE [NE; NE]	1,24 [0,80; 1,93] 0,3292	0,3283
EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 10 Punkte)	50/179 (27,9)	24,44 [23,13; NE]	29/123 (23,6)	NE [NE; NE]	1,15 [0,73; 1,82] 0,5554	0,5551

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1), R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IKd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1), R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs .nicht klassifiziert) nach IRT.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: Nicht berechenbar (not estimable); R-ISS: Revised International Staging System; 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 07. Februar 2020 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 07. Februar 2020 wurde kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen.

Der Punktschätzer liegt für beide MCIDs zugunsten der Zweifachkombination Kd gegenüber der Dreifachkombination IKd.

Die nachfolgende Abbildung 4-84 bis Abbildung 4-85 gibt die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve für den EQ-5D-VAS wieder.

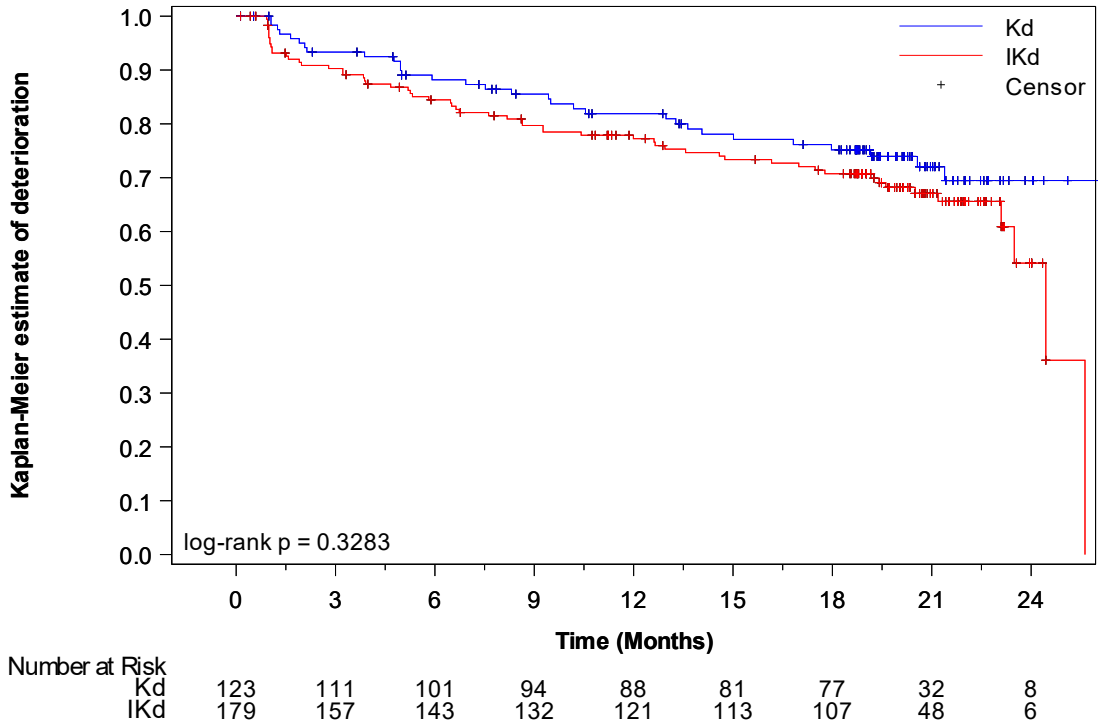


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung – EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 7 Punkte)

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

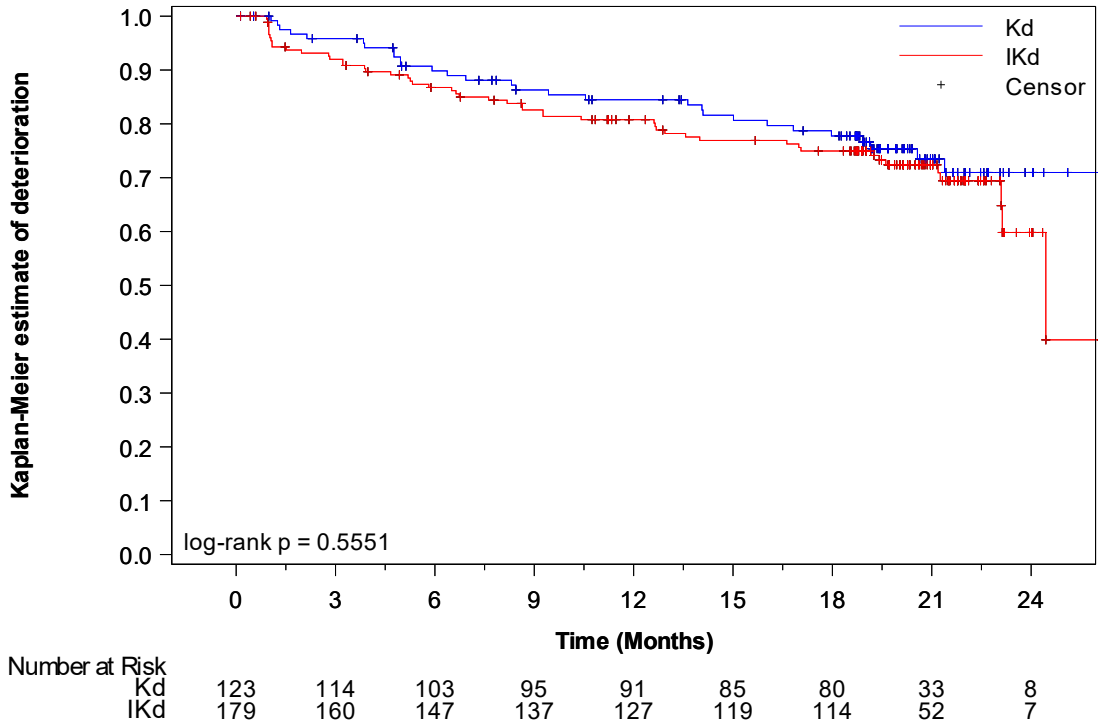


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung – EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 10 Punkte)

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung für EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**IKd**		**Kd**		**IKd vs. Kd**	
	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)	103/179 (57,5)	4,80 [2,83; 10,19]	62/123 (50,4)	6,74 [3,06; NE]	1,22 [0,89; 1,68] 0,2180	0,2172
EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 10 Punkte)	92/179 (51,4)	10,18 [3,81; NE]	57/123 (46,3)	NE [3,98; NE]	1,15 [0,82; 1,60] 0,4236	0,4232

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1), R-ISS Stadium (I oder II vs III vs nicht klassifiziert) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR > 1 zeigt einen Vorteil für IKd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1), R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: Nicht berechenbar (not estimable); R-ISS: Revised International Staging System; 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 07. Februar 2020 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 07. Februar 2020 wurde kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen.

Der Punktschätzer liegt für beide MCIDs zugunsten der Dreifachkombination IKd gegenüber der Zweifachkombination Kd.

Die nachfolgende Abbildung 4-86 bis Abbildung 4-87 gibt die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve für den EQ-5D-VAS wieder.

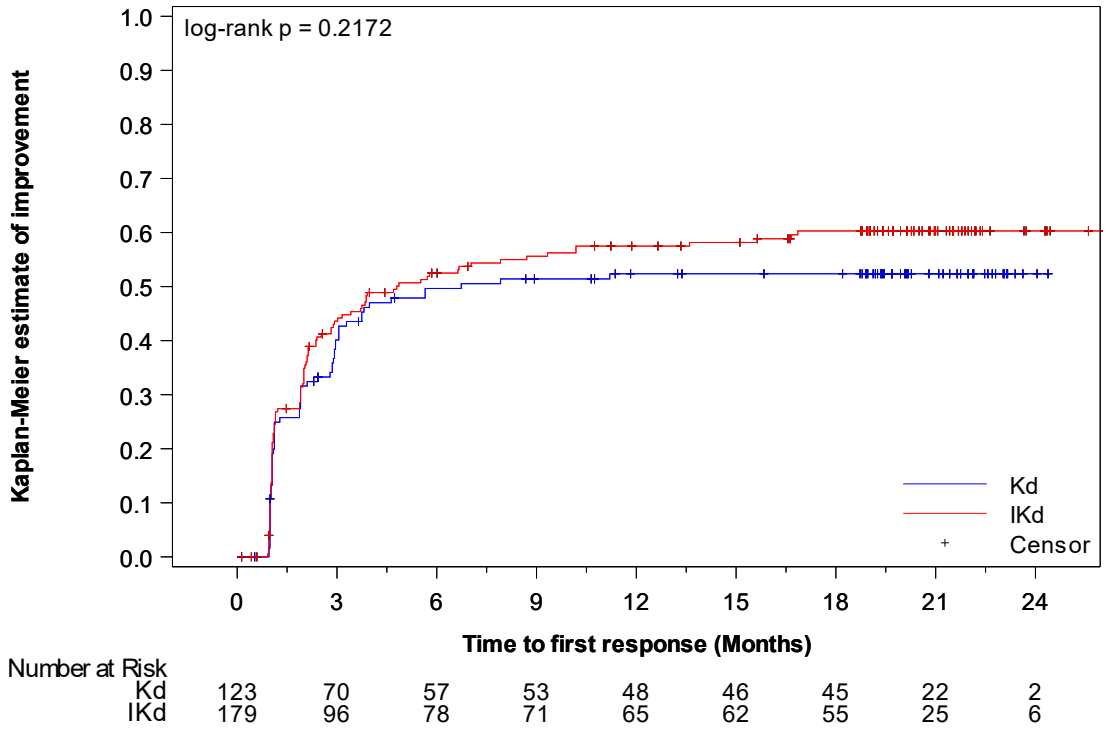


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung – EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 7 Punkte)

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

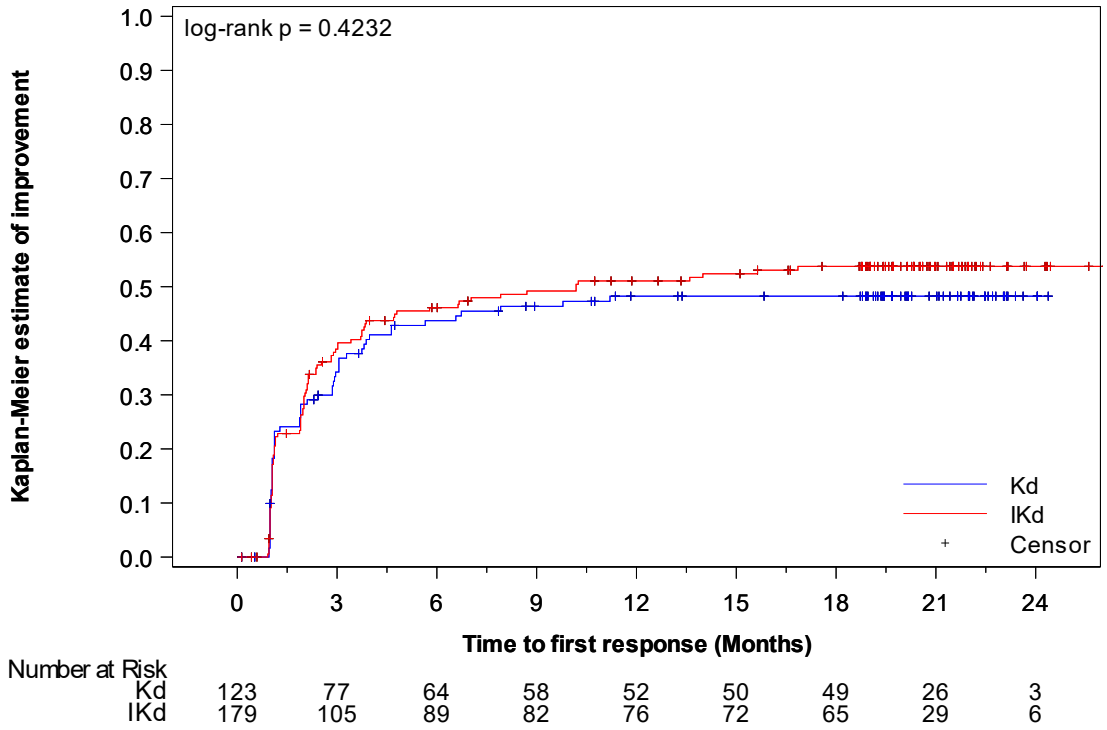


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung – EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 10 Punkte)

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

Tabelle 4-67 : Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**IKd**		**Kd**		**IKd vs. Kd**	
	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)	56/179 (31,3)	NE [22,34; NE]	33/123 (26,8)	NE [NE; NE]	1,16 [0,76; 1,79] 0,4882	0,4878
EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 10 Punkte)	48/179 (26,8)	NE [NE; NE]	29/123 (23,6)	NE [NE; NE]	1,14 [0,72; 1,81] 0,5764	0,5762

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1), R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR > 1 zeigt einen Vorteil für IKd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1), R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: Nicht berechenbar (Not estimable); R-ISS: Revised International Staging System; 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 07. Februar 2020 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 07. Februar 2020 wurde kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen.

Der Punktschätzer liegt für beide MCIDs zugunsten der Dreifachkombination IKd gegenüber der Zweifachkombination Kd.

Die nachfolgende Abbildung 4-88 bis Abbildung 4-89 gibt die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve für den EQ-5D-VAS wieder.

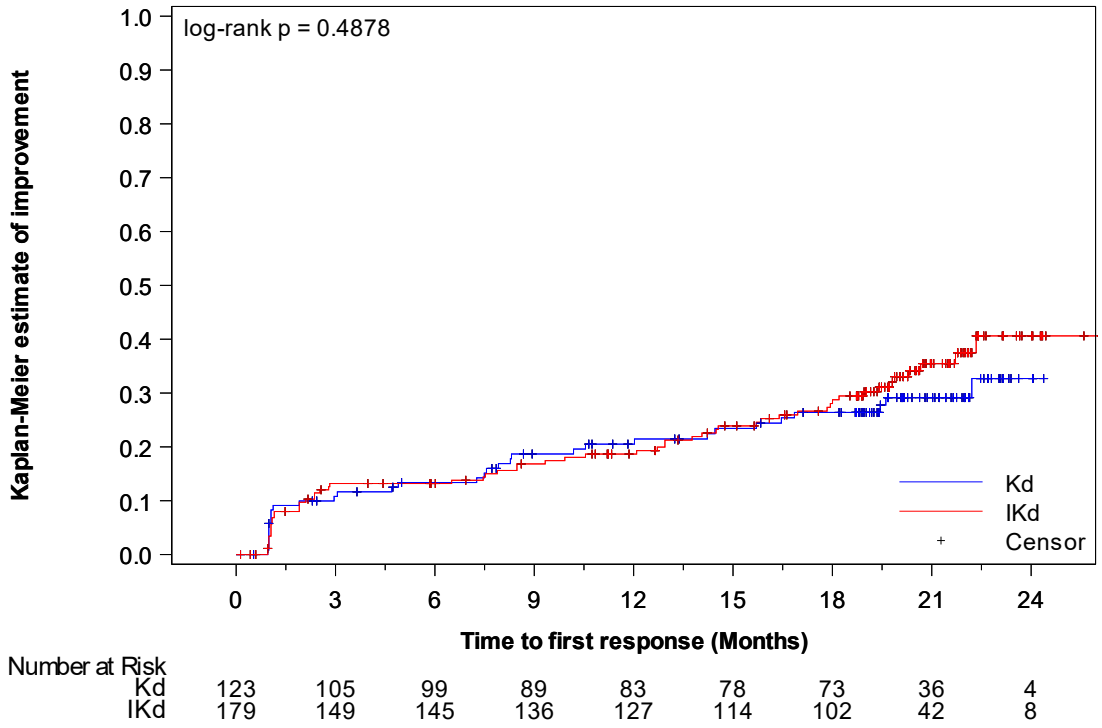


Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung – EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 7 Punkte)

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

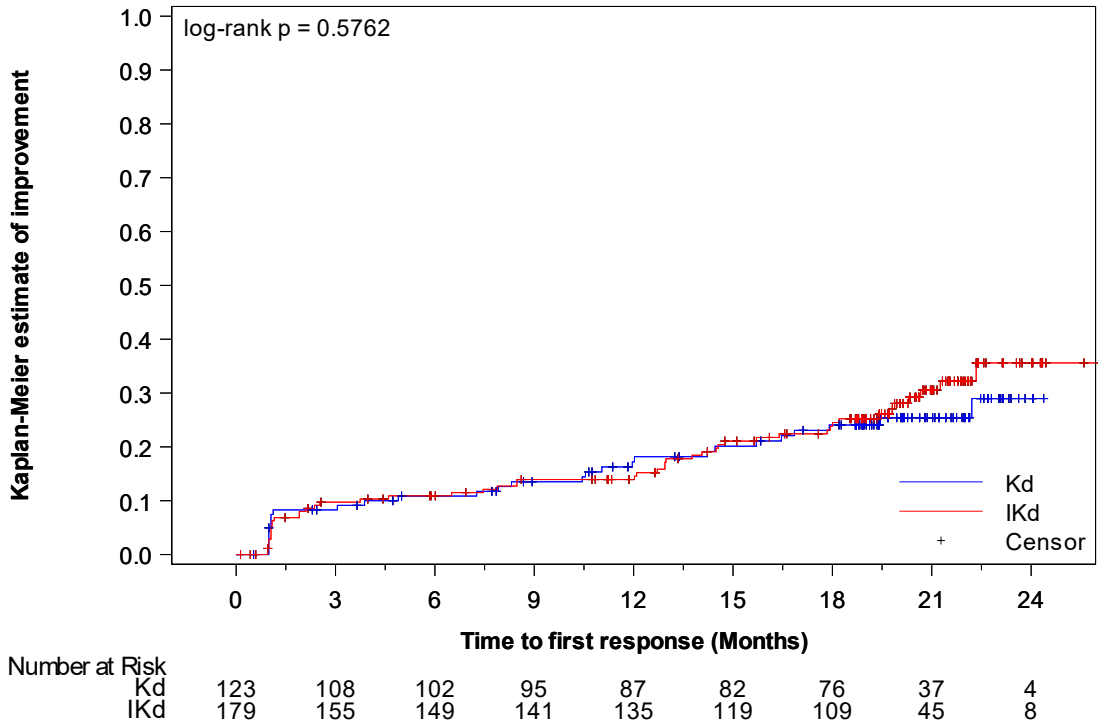


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung – EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 10 Punkte)

IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason

Quelle: Sanofi 2021a

Tabelle 4-68: MMRM-Analyse des EQ-5D-VAS

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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 1	179	69,99 (17,71)	164	NE	123	67,52 (20,64)	112	NE	NE	NE
Zyklus 2	179	70,06 (17,13)	168	0,81 (1,21)	123	71,15 (18,60)	114	2,00 (1,50)	-1,19 [-4,98; 2,59] 0,5364	-0,08 [-0,31; 0,16]
Zyklus 3	179	73,05 (16,69)	168	3,61 (1,22)	123	72,70 (16,07)	112	4,13 (1,51)	-0,52 [-4,33; 3,29] 0,7890	-0,03 [-0,27; 0,21]
Zyklus 4	179	72,16 (17,32)	164	2,63 (1,23)	123	73,83 (16,59)	110	5,18 (1,52)	-2,55 [-6,39; 1,29] 0,1925	-0,16 [-0,40; 0,08]

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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	179	72,73 (17,33)	161	2,82 (1,24)	123	72,23 (17,32)	104	3,44 (1,55)	-0,62 [-4,52; 3,28] 0,7553	-0,04 [-0,29; 0,21]
Zyklus 6	179	71,14 (17,52)	155	1,07 (1,26)	123	71,49 (18,10)	100	2,36 (1,58)	-1,29 [-5,25; 2,68] 0,5248	-0,08 [-0,33; 0,17]
Zyklus 7	179	71,69 (17,49)	150	2,03 (1,28)	123	69,35 (19,97)	95	-0,30 (1,62)	2,32 [-1,72; 6,37] 0,2606	0,15 [-0,11; 0,41]
Zyklus 8	179	72,03 (16,64)	145	2,32 (1,30)	123	70,56 (16,94)	91	1,56 (1,66)	0,76 [-3,38; 4,89] 0,7197	0,05 [-0,21; 0,31]
Zyklus 9	179	72,72 (16,83)	138	2,32 (1,33)	123	68,67 (20,38)	88	0,40 (1,69)	1,92 [-2,30; 6,13] 0,3731	0,12 [-0,15; 0,39]
Zyklus 10	179	72,96 (17,15)	133	2,36 (1,35)	123	71,51 (19,66)	84	2,53 (1,73)	-0,17 [-4,48; 4,14] 0,9377	-0,01 [-0,29; 0,26]
Zyklus 11	179	73,78 (16,34)	130	3,31 (1,37)	123	71,67 (17,86)	78	1,88 (1,79)	1,43 [-3,00; 5,86] 0,5268	0,09 [-0,19; 0,37]
Zyklus 12	179	74,78 (16,01)	127	3,88 (1,39)	123	72,79 (18,92)	72	3,76 (1,86)	0,12 [-4,45; 4,68] 0,9592	0,01 [-0,28; 0,30]
Zyklus 13	179	73,81 (17,24)	121	4,24 (1,42)	123	72,72 (18,73)	67	4,54 (1,93)	-0,30 [-5,01; 4,40] 0,9001	-0,02 [-0,32; 0,28]
Zyklus 14	179	74,10 (16,21)	118	4,30 (1,45)	123	74,27 (16,96)	66	6,08 (1,97)	-1,78 [-6,58; 3,02] 0,4672	-0,11 [-0,42; 0; 19]
Zyklus 15	179	72,55 (18,17)	112	2,85 (1,48)	123	71,48 (18,66)	62	2,88 (2,01)	-0,03 [-4,93; 4,87] 0,9900	0,00 [-0,31; 0,31]
Zyklus 16	179	74,10 (16,45)	108	4,43 (1,51)	123	71,16 (17,14)	57	2,11 (2,08)	2,32 [-2,73; 7,36] 0,3675	0,15 [-0,17; 0,47]
Zyklus 17	179	74,31 (16,74)	105	5,30 (1,54)	123	71,54 (16,63)	52	2,60 (2,16)	2,70 [-2,50; 7,89] 0,3084	0,17 [-0,16; 0,50]
Zyklus 18	179	73,50 (16,99)	102	3,87 (1,56)	123	71,36 (17,69)	50	2,44 (2,22)	1,44 [-3,88; 6,75] 0,5966	0,09 [-0,25; 0,43]

	IKd				Kd				IKd vs. Kd	
	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 19	179	73,68 (17,54)	97	3,68 (1,59)	123	74,38 (17,59)	45	5,70 (2,32)	-2,01 [-7,53; 3,50] 0,4739	-0,13 [-0,48; 0,22]
Zyklus 20	179	74,60 (16,96)	91	4,68 (1,63)	123	73,51 (17,90)	37	4,39 (2,49)	0,29 [-5,56; 6,14] 0,9229	0,02 [-0,36; 0,40]
Zyklus 21	179	74,17 (16,38)	78	4,77 (1,73)	123	75,93 (18,96)	30	5,99 (2,72)	-1,21 [-7,54; 5,11] 0,7068	-0,08 [-0,50; 0,34]
Zyklus 22	179	71,13 (17,11)	56	2,47 (1,95)	123	72,96 (17,04)	23	5,33 (3,08)	-2,86 [-10,01; 4,29] 0,4329	-0,19 [-0,68; 0,29]
Zyklus 23	179	75,47 (14,56)	38	4,86 (2,30)	123	73,00 (20,20)	17	4,52 (3,59)	0,34 [-8,01; 8,69] 0,9369	0,02 [-0,56; 0,61]
Zyklus 24	179	76,22 (15,64)	23	5,11 (2,86)	123	76,30 (17,61)	10	6,94 (4,49)	-1,83 [-12,26; 8,60] 0,7310	-0,13 [-0,88; 0,62]
Zyklus 25	179	75,35 (13,72)	17	5,74 (3,42)	123	74,17 (23,68)	6	5,46 (5,91)	0,28 [-13,10; 13,66] 0,9673	0,02 [-0,92; 0,96]

Datenschnitt: 07.02.2020

Ein höherer Wert zeigt eine bessere Lebensqualität an. Zyklen mit einer Gesamtanzahl von < 20 Patienten werden nicht dargestellt.

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 Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT, Zyklus, Interaktion zwischen Behandlung und Zyklus, sowie Interaktion zwischen vorheriger Therapielinie (1/ > 1) und R-ISS Stadium als feste kategorische Effekte.

Abkürzungen: CfB: Change from Baseline; EQ-5D-VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurements; MW: Mittelwert; NE: Nicht berechenbar (not estimable); R-ISS: Revised International Staging System, SD: Standardabweichung (standard deviation), SE: Standardfehler (standard error)

Quelle: Sanofi 2021a

Die MMRM-Analyse der mittels EQ-5D-VAS erhobenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität zum Datenschnitt 07. Februar 2020 zeigt zu keinem Zyklus einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Es findet sich keine eindeutige Tendenz, im Sinne eines konstant zugunsten einer der beiden Behandlungsgruppen gelegenen Hedges‘ g Wertes.

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 (IKEMA) 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) sowie auf den deutschen Versorgungskontext als übertragbar angesehen.

4.3.1.3.1.10 Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-69: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse
IKEMA	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. 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). Es werden folgende UE dargestellt: • Gesamtraten (als Ereigniszeitanalyse): o Jegliche UE o Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) o Schwerwiegende UE (SUE) o UE, die zum Therapieabbruch führen o (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): o Jegliche UE, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind. o Schwere UE (CTCAE Grad 3-4), die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind o SUE, die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind o UE, die zum Therapieabbruch führen (nur deskriptiv) • UE von besonderem Interesse, die a priori definiert wurden als: o Infusionsreaktionen mit CTCAE-Grad 3-4 o Schwangerschaft o Symptomatische Überdosierung mit Studienmedikation (Isatuximab, Carfilzomib oder Dexamethason) o Zusätzliche primäre Malignome werden dargestellt nach SOC und PT differenziert nach Schweregrad (als Häufigkeiten): o Nicht schwer (CTCAE Grad 1 und 2) o Schwer (CTCAE Grad 3 und 4 sowie CTCAE Grad 3-4) o Schwerwiegend 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.
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities); NCI: National Cancer Institute; PT: Preferred Term; ; RCT: Randomized Controlled Trial; SOC: System Organ Class; SAS: Sicherheitsanalyseset; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis;	

Tabelle 4-70: 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
IKEMA						
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 98,9 % für den IKd- und 99,2 % für den Kd-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 Endpunkte 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 Sicherheit und Verträglichkeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**IKd**		**Kd**		**IKd vs. Kd**	
	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	172/177 (97,2)	0,20 [0,13; 0,23]	117/122 (95,9)	0,43 [0,33; 0,59]	1,30 [1,02; 1,66] 0,0320	0,0316
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	136/177 (76,8)	5,62 [4,47; 7,75]	82/122 (67,2)	6,57 [4,57; 10,48]	1,22 [0,93; 1,62] 0,1545	0,1538
Schwerwiegende UE	105/177 (59,3)	12,55 [9,27; 17,31]	70/122 (57,4)	13,83 [9,19; 21,78]	1,08 [0,80; 1,47] 0,6160	0,6159
UE, die zum Therapieabbruch führen	15/177 (8,5)	NE [NE; NE]	17/122 (13,9)	NE [NE; NE]	0,57 [0,28; 1,14] 0,1115	0,1068

Datenschnitt: 07.02.2020

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis

b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (Sicherheitsanalyseset, SAS)

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: Hazard Ratio (IKd/Kd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) und R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IKd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-Rank Test stratifiziert nach den Faktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); R-ISS: Revised International Staging System, UE: Unerwünschte Ereignisse

Quelle: Sanofi 2021a

Jegliche UE werden zum Datenschnitt am 07. Februar 2020 von fast allen Studienteilnehmern sowohl im IKd-Arm als auch im Kd-Arm berichtet. Sie treten im IKd-Arm (97,2 %) nicht

wesentlich häufiger auf als im Kd-Arm (95,9 %). Die Ereigniszeitanalyse des Endpunktes jegliche UE ergibt einen statistisch signifikanten Nachteil von IKd gegenüber Kd (HR = 1,30; 95 %-KI [1,02; 1,66]) (Tabelle 4-71).

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.

Die Analysen der Endpunkte Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3), SUE und UE, die zum Therapieabbruch führen, zeigen zum Datenschnitt am 07. Februar 2020 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen IKd und Kd (Tabelle 4-71).

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.

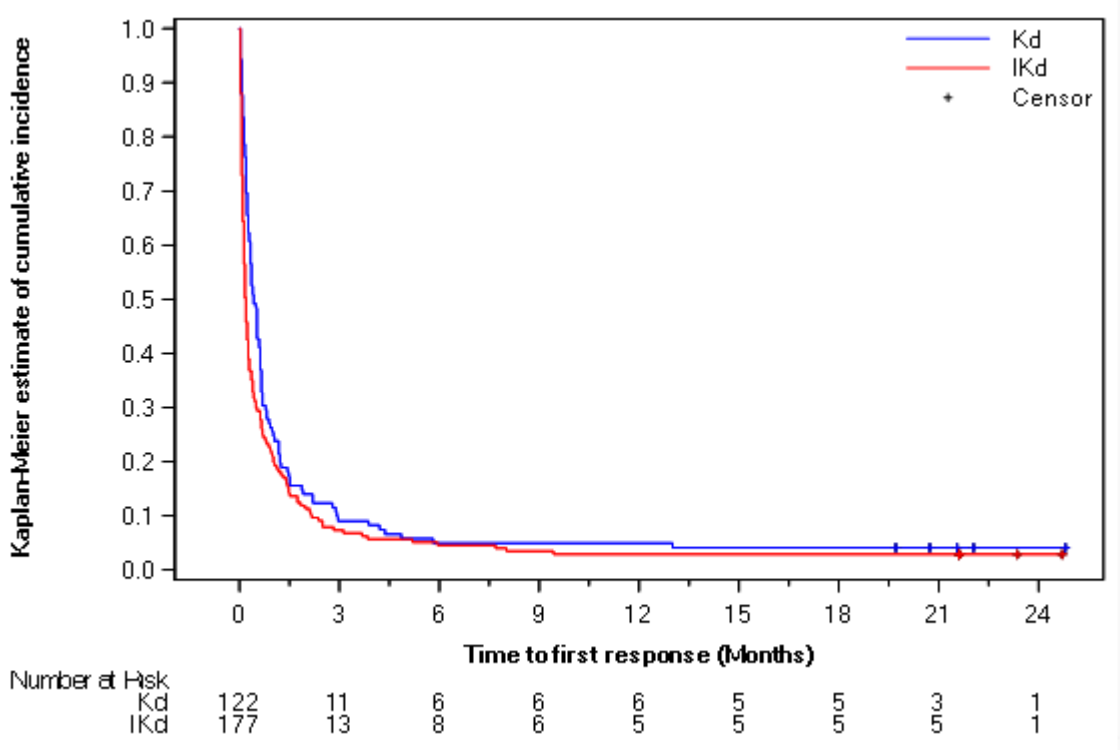


Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche UE
IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason
Quelle: Sanofi 2021a

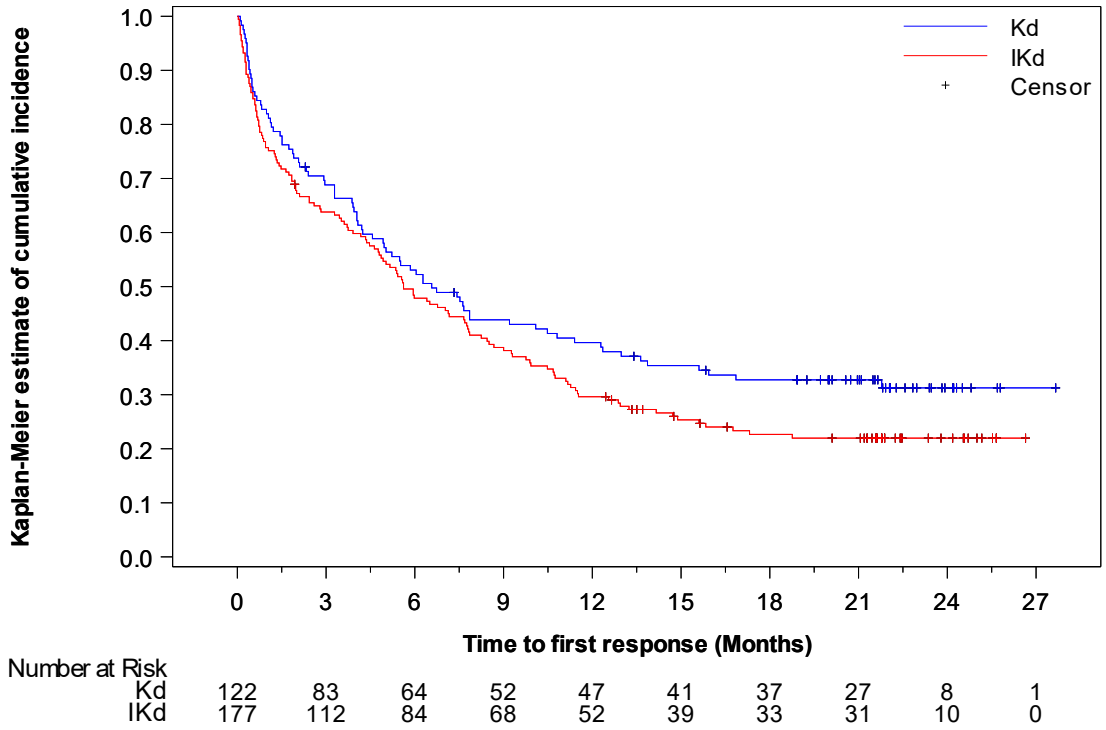


Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)
IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason
Quelle: Sanofi 2021a

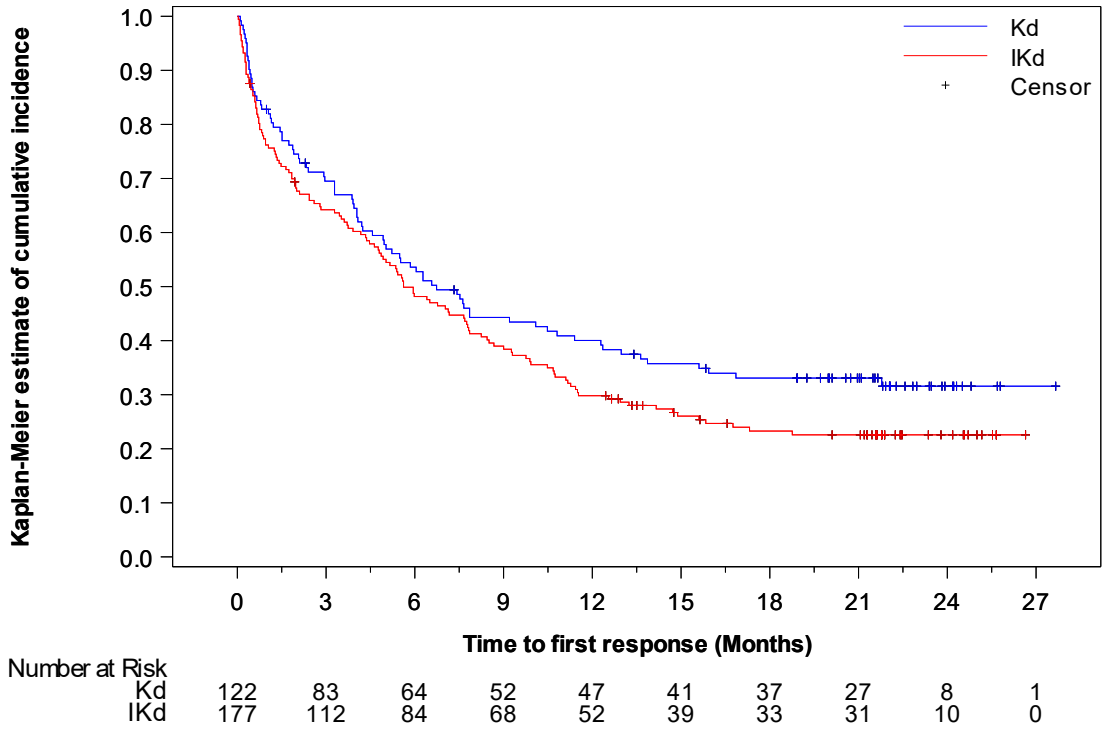


Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende UE
IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason
Quelle: Sanofi 2021a

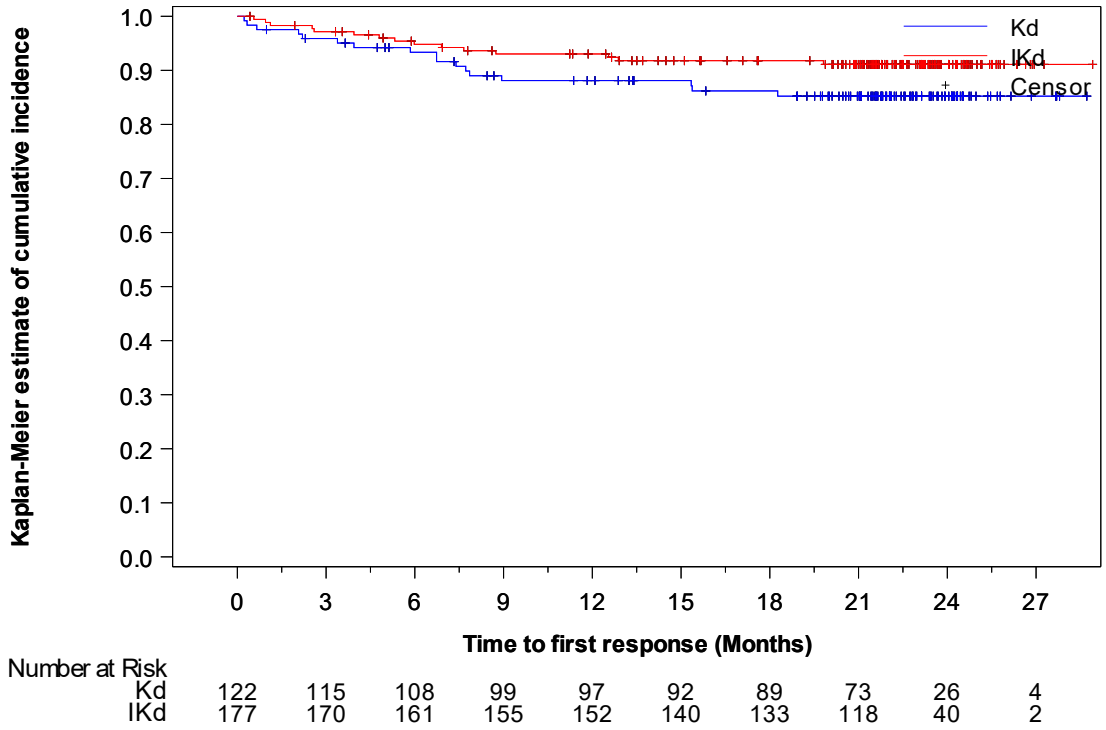


Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen
IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason
Quelle: Sanofi 2021a

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 ≥ 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

Tabelle 4-72: Jegliche UE, die bei mindestens 10 % Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt[a]	**IKd**		**Kd**		**IKd vs. Kd**	
	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	25/177 (14,1)	NE	20/122 (16,4)	NE	0,85 [0,47; 1,54] 0,5977	0,5973
Thrombozytopenie	5/177 (2,8)	NE	12/122 (9,8)	NE	0,27 [0,10; 0,78] 0,0149	0,0091
Herzerkrankungen	42/177 (23,7)	NE	27/122 (22,1)	NE	1,09 [0,67; 1,77] 0,7319	0,7318
Augenerkrankungen	30/177 (16,9)	NE	23/122 (18,9)	NE	0,82 [0,47; 1,42] 0,4737	0,4729
Katarakt	15/177 (8,5)	NE	8/122 (6,6)	NE	1,15 [0,48; 2,74] 0,7576	0,7574
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	109/177 (61,6)	8,57 [4,96; 12,81]	60/122 (49,2)	19,42 [6,60; NE]	1,36 [0,99; 1,87] 0,0580	0,0570
Obstipation	22/177 (12,4)	NE	12/122 (9,8)	NE	1,32 [0,65; 2,67] 0,4395	0,4380
Diarrhö	64/177 (36,2)	NE	35/122 (28,7)	NE	1,27 [0,84; 1,93] 0,2517	0,2505
Übelkeit	28/177 (15,8)	NE	20/122 (16,4)	NE	0,91 [0,51; 1,61] 0,7345	0,7344
Erbrechen	27/177 (15,3)	NE	11/122 (9,0)	NE	1,72 [0,85; 3,50] 0,1336	0,1289
Dyspepsie	15/177 (8,5)	NE	5/122 (4,1)	NE	2,11 [0,77; 5,82] 0,1474	0,1381
Gastroösophageale Refluxerkrankung	11/177 (6,2)	NE	3/122 (2,5)	NE	2,47 [0,69; 8,86] 0,1647	0,1506
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	113/177 (63,8)	5,95 [3,65; 10,51]	69/122 (56,6)	7,52 [3,84; NE]	1,14 [0,84; 1,54] 0,3923	0,3920

Endpunkt[a]	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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]
Asthenie	32/177 (18,1)	NE	20/122 (16,4)	NE	1,08 [0,62; 1,89] 0,7785	0,7784
Fatigue	50/177 (28,2)	NE	23/122 (18,9)	NE	1,54 [0,94; 2,52] 0,0887	0,0863
Infusionsreaktionen	79/177 (44,6)	NE	4/122 (3,3)	NE	17,61 [6,43; 48,19] <,0001	<,0001
Fieber	16/177 (9,0)	NE	18/122 (14,8)	NE	0,58 [0,30; 1,14] 0,1132	0,1088
Thoraxschmerzen nicht kardialen Ursprungs	12/177 (6,8)	NE	8/122 (6,6)	NE	1,03 [0,42; 2,53] 0,9443	0,9441
Leber- und Gallenerkrankungen	10/177 (5,6)	NE	4/122 (3,3)	NE	1,80 [0,56; 5,74] 0,3227	0,3156
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	153/177 (86,4)	3,25 [2,23; 4,21]	98/122 (80,3)	3,19 [2,10; 4,01]	1,01 [0,78; 1,31] 0,9173	0,9171
Bronchitis	40/177 (22,6)	NE	15/122 (12,3)	NE	1,95 [1,08; 3,54] 0,0279	0,0252
Pneumonie	42/177 (23,7)	NE	24/122 (19,7)	NE	1,14 [0,69; 1,89] 0,6067	0,6065
Infektion der oberen Atemwege	64/177 (36,2)	NE	29/122 (23,8)	NE	1,58 [1,02; 2,45] 0,0416	0,0398
Nasopharyngitis	28/177 (15,8)	NE	14/122 (11,5)	NE	1,38 [0,72; 2,62] 0,3298	0,3278
Grippe	16/177 (9,0)	NE	17/122 (13,9)	NE	0,63 [0,32; 1,26] 0,1946	0,1909
Gastroenteritis	11/177 (6,2)	NE	9/122 (7,4)	NE	0,81 [0,33; 1,94] 0,6306	0,6299
Infektionen der unteren Atemwege	16/177 (9,0)	NE	10/122 (8,2)	NE	1,11 [0,50; 2,45] 0,7958	0,7957

Endpunkt[a]	**IKd**		**Kd**		**IKd vs. Kd**	
	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]**
Atemwegsinfektion	16/177 (9,0)	NE	8/122 (6,6)	NE	1,48 [0,63; 3,47] 0,3707	0,3677
Rhinitis	10/177 (5,6)	NE	3/122 (2,5)	NE	2,30 [0,63; 8,37] 0,2067	0,1939
Harnwegsinfektion	12/177 (6,8)	NE	11/122 (9,0)	NE	0,72 [0,31; 1,63] 0,4242	0,4221
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	111/177 (62,7)	4,63 [0,62; 9,04]	32/122 (26,2)	NE	3,60 [2,41; 5,37] <,0001	<,0001
Unabsichtliche Überdosierung	16/177 (9,0)	NE	7/122 (5,7)	NE	1,55 [0,64; 13,78] 0,3313	0,3273
Sturz	20/177 (11,3)	NE	10/122 (8,2)	NE	1,42 [0,66; 3,05] 0,3653	0,3629
Kontusion	10/177 (5,6)	NE	5/122 (4,1)	NE	1,33 [0,45; 3,89] 0,6028	0,6015
Traumatische Fraktur	13/177 (7,3)	NE	5/122 (4,1)	NE	1,93 [0,68; 5,44] 0,2144	0,2065
Untersuchungen	31/177 (17,5)	NE	17/122 (13,9)	NE	1,27 (0,70; 2,30) 0,4296	0,4285
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	41/177 (23,2)	NE	21/122 (17,2)	NE	1,39 [0,82; 2,35] 0,2252	0,2232
Appetit vermindert	13/177 (7,3)	NE	4/122 (3,3)	NE	2,29 [0,74; 7,02] 0,1484	0,1371
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	86/177 (48,6)	19,38 [7,69; NE]	68/122 (55,7)	12.52 [5,45; NE]	0,86 [0,63; 1,19] 0,3691	0,3686
Arthralgie	22/177 (12,4)	NE	10/122 (8,2)	NE	1,50 [0,71; 3,17] 0,2884	0,2850
Rückenschmerzen	39/177 (22,0)	NE	25/122 (20,5)	NE	1,06 [0,64; 1,75] 0,8278	0,8268

Endpunkt[a]	**IKd**		**Kd**		**IKd vs. Kd**	
	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]**
Muskelkrämpfe	25/177 (14,1)	NE	19/122 (15,6)	NE	0,92 [0,51; 1,68] 0,7898	0,7898
Schmerz in einer Extremität	19/177 (10,7)	NE	15/122 (12,3)	NE	0,83 [0,42; 1,64] 0,5914	0,5909
Knochenschmerzen	10/177 (5,6)	NE	9/122 (7,4)	NE	0,79 [0,32; 1,94] 0,6017	0,6009
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	10/177 (5,6)	NE	3/122 (2,5)	NE	2,29 [0,63; 8,34] 0,2073	0,1945
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	19/177 (10,7)	NE	9 (7,4)	NE	1,40 [0,63; 3,09] 0.4088	0,4065
Erkrankungen des Nervensystems	69/177 (39,0)	NE	53/122 (43,4)	NE [11,24; NE]	0,90 [0,63; 1,28] 0,5518	0,5516
Kopfschmerzen	26/177 (14,7)	NE	21/122 (17,2)	NE	0,80 [0,45; 1,42] 0,4438	0,4428
Schlaflosigkeit	42/177 (23,7)	NE	28/122 (23,0)	NE	0,98 [0,61; 1,58] 0,9298	0,9300
Ödem peripher	23/177 (13,0)	NE	21/122 (17,2)	NE	0,75 [0,42; 1,36] 0,3439	0,3423
Periphere sensorische Neuropathie	25/177 (14,1)	NE	15/122 (12,3)	NE	1,20 [0,63; 2,27] 0,5829	0,5824
Psychiatrische Erkrankungen	58/177 (32,8)	NE	32/122 (26,2)	NE	1,24 [0,80; 1,91] 0,3335	0,3326
Angst	13/177 (7,3)	NE	4/122 (3,3)	NE	2,24 [0,73; 6,89] 0,1575	0,1464
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	19/177 (10,7)	NE	19/122 (15,6)	NE	0,66 [0,35; 1,25] 0,2025	0,1993
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	92/177 (52,0)	12,25 [6,77; NE]	49/122 (40,2)	NE [14,29; NE]	1,37 [0,97; 1,94] 0,0758	0,0746

Endpunkt[a]	**IKd**		**Kd**		**IKd vs. Kd**	
	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]**
Dyspnoe	49/177 (27,7)	NE	26/122 (21,3)	NE	1,33 [0,83; 2,14] 0,2411	0,2395
Husten	35/177 (19,8)	NE	17/122 (13,9)	NE	1,43 [0,80; 2,56] 0,2238	0,2213
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	49/177 (27,7)	NE	16/122 (13,1)	NE	2,23 [1,26; 3,93] 0,0056	0,0045
Ausschlag	12/177 (6,8)	NE	6/122 (4,9)	NE	1,51 [0,56; 4,08] 0,4185	0,4155
Gefäßerkrankungen	82/177 (46,3)	NE [10,65; NE]	54/122 (44,3)	NE [10,68; NE]	1,08 [0,76; 1,52] 0,6797	0,6796
Hypertonie	65/177 (36,7)	NE	38/122 (31,1)	NE	1,27 [0,85; 1,89] 0,2490	0,2479
Tiefe Venenthrombose	8/177 (4,5)	NE	10/122 (8,2)	NE	0,53 [0,21; 1,35] 0,1859	0,1788

Datenschnitt: 07.02.2020

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, SAS)

d: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

e: Hazard Ratio (IKd/Kd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) und R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IKd an.

F: p-Wert berechnet mittels Log-Rank Test stratifiziert nach den Faktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); PT: Preferred Term; R-ISS: Revised International Staging System, RCT: Randomized Controlled Trial; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Quelle: Sanofi 2021a

Für jegliche UE, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens einem der beiden Studienarme aufgetreten sind, ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen dem IKd und Kd-Arm zuungunsten von Isatuximab für folgende SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte

Komplikationen sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes. Für PT ergibt sich ein signifikanter Vorteil im IKd-Arm bezüglich Thrombozyotpenie und signifikante Nachteile bezüglich Infusionsreaktionen, Bronchitis und Infektion der oberen Atemwege gegenüber dem Kd-Arm (Tabelle 4-72).

Die Unterschiede zwischen milden 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 4-73: 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]	**IKd**		**Kd**		**IKd vs. Kd**	
	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	16/177 (9,0)	NE	11/122 (9,0)	NE	1,01 [0,47; 2,19] 0,9727	0,9727
Thrombozytopenie	4/177 (2,3)	NE	10/122 (8,2)	NE	0,26 [0,08; 0,83] 0,0232	0,0146
Herzerkrankungen	12/177 (6,8)	NE	8/122 (6,6)	NE	1,05 [0,42; 2,56] 0,9229	0,9226
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12/177 (7,9)	NE	7/122 (5,7)	NE	1,37 [0,55; 3,40] 0,4940	0,4922
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15/177 (8,5)	NE	7/122 (5,7)	NE	1,51 [0,61; 3,70] 0,3719	0,3685
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	67/177 (37,9)	NE	34/122 (27,9)	NE	1,41 [0,93; 2,14] 0,1024	0,1008
Pneumonie	27/177 (15,3)	NE	14/122 (11,5)	NE	1,26 [0,66; 2,40] 0,4826	0,4816

Endpunkt[a]	**IKd**		**Kd**		**IKd vs. Kd**	
	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]**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	19/177 (10,7)	NE	6/122 (4,9)	NE	2,26 [0,90; 5,67] 0,0823	0,0742
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	16/177 (9,0)	NE	6/122 (4,9)	NE	1,97 [0,76; 5,11] 0,1627	0,1553
Erkrankungen des Nervensystems	5/177 (2,8)	NE	7/122 (5,7)	NE	0,49 [0,15; 1,53] 0,2181	0,2083
Schlaflosigkeit	9/177 (5,1)	NE	3/122 (2,5)	NE	2,06 [0,56; 7,64] 0,2783	0,2680
Psychiatrische Erkrankungen	11/177 (6,2)	NE	4/122 (3,3)	NE	1,88 [0,60; 5,91] 0,2817	0,2738
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	17/177 (9,6)	NE	7/122 (5,7)	NE	1,61 [0,67; 3,89] 0,2877	0,2830
Dyspnoe	9/177 (5,1)	NE	1/122 (0,8)	NE	5,91 [0,75; 46,66] 0,0922	0,0557
Gefäßerkrankungen	38/177 (21,5)	NE	29/122 (23,8)	NE	0,87 [0,54; 1,42] 0,5839	0,5836
Hypertonie	36/177 (20,3)	NE	24/122 (19,7)	NE	1,03 [0,61; 1,73] 0,9144	0,9142

Datenschnitt: 07.02.2020

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, SAS)

d: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

e: Hazard Ratio (IKd/Kd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) und R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IKd an.

f: p-Wert berechnet mittels Log-Rank Test stratifiziert nach den Faktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT.

Endpunkt[a]	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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]
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial; R-ISS: Revised International Staging System; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse; Quelle: Sanofi 2021a						

Für schwere UE, die bei ≥ 5 % der Patienten in einem der beiden Studienarme aufgetreten sind, ergeben sich für keine SOC signifikante Unterschiede zwischen dem IKd- und Kd-Arm. Für PT ergibt sich ein signifikanter Vorteil im IKd-Arm für die PT Thrombozytopenie (Tabelle 4-73).

Tabelle 4-74: 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]	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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]
Herzerkrankungen	13/177 (7,3)	NE	6/122 (4,9)	NE	1,51 [0,57; 3,97] 0,4059	0,4025
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9/177 (5,1)	NE	6/122 (4,9)	NE	1,02 [0,36; 2,87] 0,9689	0,9689
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	67/177 (37,9)	NE	37/122 (30,3)	NE	1,27 [0,85; 1,90] 0,2522	0,2511
Pneumonie	32/177 (18,1)	NE	14/122 (11,5)	NE	1,51 [0,81; 2,84] 0,1959	0,1926
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11/177 (6,2)	NE	4/122 (3,3)	NE	1,95 [0,62; 6,12] 0,2541	0,2454
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10/177 (5,6)	NE	6/122 (4,9)	NE	1,26 [0,45; 3,54] 0,6582	0,6575
Gefäßerkrankungen	5/177 (2,8)	NE	8/122 (6,6)	NE	0,42 [0,14; 1,27] 0,1239	0,1123
Datenschnitt: 07.02.2020						

Endpunkt[a]	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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]
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, SAS)						
d: Anteil der Patienten mit Ereignis in %						
e: Hazard Ratio (IKd/Kd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) und R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IKd an.						
f: p-Wert berechnet mittels Log-Rank Test stratifiziert nach den Faktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT.						
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); PT: Preferred Term; R-ISS: Revised International Staging System; RCT: Randomized Controlled Trial; SOC: System Organ Class; SUE: Schweres unerwünschtes Ereignis;UE: Unerwünschte Ereignisse;						
Quelle: Sanofi 2021a						

Für SUE, die bei ≥ 5 % Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen dem IKd- und dem Kd-Arm (Tabelle 4-74).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-75: UE von besonderem Interesse differenziert nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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 von besonderem Interesse	1/177 (0,6)	NE	0	NE	NE [NE; NE] 0,9976	0,4108
Schwerwiegende UE von besonderem Interesse	1/177 (0,6)	NE	0	NE	NE [NE; NE] 0,9976	0,4108
UE von besonderem Interesse (Grad 3-4)	1/177 (0,6)	NE	0	NE	NE [NE; NE] 0,9976	0,4108

Datenschnitt: 07.02.2020

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, SAS)

d: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

e: Hazard Ratio (IKd/Kd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) und R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IKd an.

f: p-Wert berechnet mittels Log-Rank Test stratifiziert nach den Faktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach IRT.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); R-ISS: Revised International Staging System, RCT: Randomized Controlled Trial; UE: Unerwünschte Ereignisse;

Quelle: Sanofi 2021a

Da im IKd- und im Kd-Arm nur vereinzelte UE von besonderem Interesse aufgetreten sind, konnte die HR nicht berechnet werden.

UE, die zum Therapieabbruch führen

Tabelle 4-76: Jegliche UE, die zum Therapieabbruch führten nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**IKd n/N (%)**	**Kd n/N (%)**
Herzerkrankungen	1/177 (0,6)	3/122 (2,5)
Akuter Myokardinfarkt	0	1/122 (0,8)
Vorhofflimmern	0	1/122 (0,8)
Herzversagen	1/177 (0,6)	0
Sinusbradykardie	0	1/122 (0,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	1/122 (0,8)
Dickdarmperforation	0	1/122 (0,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5/177 (2,8)	6/122 (4,9)
Abdominalabszess	0	1/122 (0,8)
Atypische Pneumonie	1/177 (0,6)	0
Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	1/177 (0,6)	0
Pneumonie	3/177 (1,7)	4/122 (3,3)
Septischer Schock	0	1/122 (0,8)
Infektion der unteren Atemwege	0	1/122 (0,8)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3/177 (1,7)	1/122 (0,8)

Kolonkarzinom	1/177 (0,6)	1/122 (0,8)
Pankreaskarzinom mit Metastasen	1/177 (0,6)	0
Gebaermutterkrebs	1/177 (0,6)	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1/177 (0,06)	1/122 (0,8)
Thrombozytopenie	0	1/122 (0,8)
Anaemie mikroangiopathisch haemolytisch	1/177 (0,06)	0
Erkrankungen des Nervensystems	3/177 (1,7)	1/122 (0,8)
Demenz	1/177 (0,6)	0
Enzephalopathie	0	1/122 (0,8)
Intrakranielle Raumforderung	1/177 (0,6)	0
Embolischer Zerebralinfarkt	1/177 (0,6)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1/177 (0,6)	1/122 (0,8)
Tod	0	1/122 (0,8)
Allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit	1/177 (0,6)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	1/177 (0,6)	2/122 (1,6)
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	0	1/122 (0,8)
Dyspnoe	1/177 (0,6)	1/122 (0,8)
Gefäßerkrankungen	0	3/122 (2,5)
Tiefe Venenthrombose	0	1/122 (0,8)
Hypertonie	0	2/122 (1,6)

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 (IKEMA) 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 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.

[16] unbesetzt

- 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.

Tabelle 4-77: Matrix der a priori geplanten Subgruppenanalysen

Endpunkte / Subgruppe	Mortalität	Morbidität					Lebensqualität			Sicherheit und Verträglichkeit
	OS	PFS	TTP	Ansprechen (ORR, TT1R, MRD-Negativitätsrate	EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen	EORTC-QLQ-MY20 (Krankheitssymptome, behandlungsbedingte unerwünschte Effekte)	EORTC-(Funktionsskalen / globale Skala für Gesundheit und Lebensqualität	EORTC-QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild)	EQ-5D-VAS	Sicherheit und Verträglichkeit
Alter	○	●	○	○	○	○	○	○	○	●
Geschlecht	○	●	○	○	○	○	○	○	○	●
Abstammung	○	●	○	○	○	○	○	○	○	○
Region (geographisch)	○	●	○	○	○	○	○	○	○	○
Region (regulatorisch)	○	●	○	○	○	○	○	○	○	○
Baseline ECOG-PS	○	●	○	○	○	○	○	○	○	○
Krankheitsstadium bei Studieneintritt (ISS)	○	●	○	○	○	○	○	○	○	○
Krankheitsstadium bei Studieneintritt (R-ISS)	○	●	○	○	○	○	○	○	○	○
Anzahl vorheriger Therapielinien	○	●	○	○	○	○	○	○	○	○
Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))	○	●	○	○	○	○	○	○	○	○
Typ des Multiplen Myeloms bei Studieneintritt	○	●	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkte / Subgruppe	Mortalität	Morbidität					Lebensqualität			Sicherheit und Verträglichkeit
	OS	PFS	TTP	Ansprechen (ORR, TT1R, MRD-Negativitätsrate	EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen	EORTC-QLQ-MY20 (Krankheitssymptome, behandlungsbedingte unerwünschte Effekte)	EORTC-(Funktionsskalen / globale Skala für Gesundheit und Lebensqualität	EORTC-QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild)	EQ-5D-VAS	Sicherheit und Verträglichkeit
Vorherige autologe Stammzelltransplantation	○	●	○	○	○	○	○	○	○	○
Baseline Kreatinin Clearance (Baseline eGFR (MDRD))	○	●	○	○	○	○	○	○	○	○
Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitor	○	●	○	○	○	○	○	○	○	○
Vorherige Therapie mit IMiD	○	●	○	○	○	○	○	○	○	○
Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitor und IMiD	○	●	○	○	○	○	○	○	○	○

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-78 die 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 4-78: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen der Endpunkte OS, PFS, TTP, ORR, TT1R und MRD-Negativitätsrate

Endpunkt **Sugruppe**	**OS[a]**	**PFS[a]**	**TTP[a]**	**ORR[b]**	**TT1R[a]**	**MRD[c]**
Alter (IRT)	0,4615	0,3663	0,6577	0,9826	0,6037	0,4786
Geschlecht	0,9435	0,5131	0,5250	0,9259	0,2645	0,2352
Abstammung	0,9996	0,9528	0,9766	0,8197	0,1333	0,2662
Region (geographisch)	0,6645	0,2514	0,0630	0,3549	0,3137	0,5247
Region (regulatorisch)	0,5335	0,2808	0,3103	0,9159	0,0500	0,3088
Baseline ECOG-PS	0,3774	0,4944	0,4194	**<0,0001**	0,5009	0,9761
Krankheitsstadium bei Studieneintritt (ISS)	0,8087	0,5952	0,5703	0,4482	0,4497	0,6888
Krankheitsstadium bei Studieneintritt (R-ISS)	0,2079	0,3544	0,3163	0,2447	0,5409	0,9994
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,5700	0,8072	0,8857	0,6936	0,6615	0,4856
Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))	0,5156	0,2707	0,3398	0,7297	0,1997	**0,0361**
Typ des Multiplen Myeloms bei Studieneintritt	0,9046	0,9200	0,9944	0,5526	0,5031	0,5003
Vorherige autologe Stammzelltransplantation	0,4200	0,4501	0,8917	0,8004	0,5839	0,6788
Baseline Kreatinin Clearance (Baseline eGFR (MDRD))	**0,0124**	0,1101	0,6261	**0,0159**	0,2514	0,7400
Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitor	0,5777	0,8391	0,8712	0,6212	0,9525	0,9331
Vorherige Therapie mit IMiD	0,8515	0,8545	0,7642	0,4402	**0,0296**	0,8307
Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitor und IMiD	0,2842	0,5148	0,4636	0,8193	0,2796	0,6357

Datenschnitt: 07.02.2020

a: Interaktions-p-Wert aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.

b: Interaktions-p-Wert für RR berechnet mittels PROC GLIMMIX Prozedur und einem Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.

c: MRD-Negativitätsrate (Anteil Patienten mit negativem MRD-Status) nach IRC

Abkürzung: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance status, eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate), IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff; IRT: Interactive Response Technology; ISS: International Staging System; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MRD: Minimale Resterkrankung (minimal residual disease); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); ORR: Gesamtansprechrate (Overall response rate); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); R-ISS: Revised International Staging System; RR: Relatives Risiko; TT1R: Zeit bis zum ersten Ansprechen (time to first response); TTP: Progressionsfreie Zeit (time to progression)

Quelle: Sanofi 2021a

Tabelle 4-79: 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)	0,6892	0,5478	0,2222	0,4149	0,0834	0,8354	0,5032	0,3108	0,5989	0,3062	0,2533
Geschlecht	0,3012	0,0558	0,2982	0,7907	0,4981	0,3027	0,4232	0,8642	0,5104	0,3028	0,5349
Abstammung	0,5974	0,9066	0,7765	0,2697	0,5484	0,1891	0,6520	0,7989	0,2136	0,6557	0,9998
Region (geographisch)	0,1814	0,5379	0,2182	0,1498	0,4911	**0,0148**	0,6086	0,5833	0,9579	0,1957	0,9359
Region (regulatorisch)	0,1697	0,3024	0,5825	0,0513	0,8467	0,6964	0,0523	0,7234	0,1398	0,3584	0,7349
Baseline ECOG-PS	0,7942	0,9922	0,7190	0,2371	0,6879	0,5396	0,9486	0,8759	0,5799	0,0779	0,5418
Krankheitsstadium bei Studieneintritt (ISS)	0,4267	0,9147	0,5087	0,1570	0,1405	0,2036	0,5600	0,3283	0,1272	0,0798	0,3645
Krankheitsstadium bei Studieneintritt (R-ISS)	0,6839	0,2839	0,4899	0,2176	0,0686	0,2336	0,2528	**0,0487**	**0,0109**	0,0531	0,5378
Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT)	0,4655	0,7566	0,5800	0,2539	0,7631	0,1962	0,5895	0,3219	0,4694	0,7180	0,9233
Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))	0,8686	0,9868	0,3356	0,2548	0,1556	0,7420	0,1180	0,0571	0,6057	0,9326	0,7596
Typ des Multiplen Myeloms bei Studieneintritt	0,2228	0,2572	**0,0236**	0,4754	0,3607	0,6797	0,9385	0,6689	0,3136	0,1681	0,8955

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]
Vorherige autologe Stammzelltransplantation	0,4133	0,6448	0,3503	0,7683	0,3550	0,9129	**0,0249**	0,8402	0,9255	0,1268	0,0721
Baseline Kreatinin Clearance (Baseline eGFR (MDRD-Formel))	0,4921	0,3022	0,9828	0,6701	0,1484	**0,0093**	0,0523	0,6674	0,0582	**0,0417**	0,4386
Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitoren	0,9520	0,8590	0,8181	0,5032	0,3183	0,0612	0,6762	0,2247	0,9723	0,6281	0,3157
Vorherige Therapie mit IMiD	0,4798	0,0887	0,8775	0,1512	0,5707	0,4953	0,2952	0,5521	0,1042	0,0860	0,6903
Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitor und IMiD	0,7850	0,7992	0,9018	0,3276	0,9226	0,2553	0,7312	0,1401	0,5201	0,8926	0,8060

Datenschnitt: 07.02.2020

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; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate); 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); MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; R-ISS: Revidiertes Internationales Staging System (Revised International Staging System)

Quelle: (Sanofi 2021a)

Tabelle 4-80: 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]	D iarrhö[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)	0,7139	0,9206	0,9571	0,6352	0,7319	0,8973	0,7284	0,7033	0,5008	0,6464	0,7322
Geschlecht	0,1624	0,5929	0,1630	0,9934	0,5931	0,8561	0,8666	0,2108	0,9598	0,7416	0,6191
Abstammung	0,0797	0,4572	0,9895	0,2297	0,1961	0,1657	0,8586	0,4489	0,5637	0,9831	0,4499
Region (geographisch)	0,2597	0,9099	0,8064	0,1221	0,5688	0,5747	0,9899	0,7999	0,2542	0,2767	0,6837
Region (regulatorisch)	0,6833	0,966	0,4366	0,5514	0,7723	0,2455	0,4899	0,2244	0,1292	0,0507	0,4611
Baseline ECOG-PS	0,2237	0,4376	0,9886	0,5293	0,8036	0,9868	0,4994	0,9882	0,1134	0,3984	0,2572
Krankheitsstadium bei Studieneintritt (ISS)	0,1859	0,5245	0,9803	0,2857	0,1207	0,2784	0,2800	0,9126	**0,0232**	0,0735	0,4363
Krankheitsstadium bei Studieneintritt (R-ISS)	0,9973	0,1888	0,9091	0,6403	0,6878	0,9998	0,5656	0,9898	0,9995	0,2953	0,9964
Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT)	0,7366	0,8896	0,1187	0,4571	0,4789	0,2631	0,3549	0,3419	0,5206	0,1949	0,3723
Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))	0,4738	0,4565	0,9867	0,5507	0,5191	0,8940	0,4233	**0,0183**	0,3997	0,2828	0,4733
Typ des Multiplen Myeloms bei Studieneintritt	0,6850	0,6883	0,4849	0,6479	0,7768	0,5661	0,7645	0,4372	0,4526	0,3681	0,5144

Endpunkt / Subgruppe	Morbidität										
	EORTC QLQ-C30									EORTC QLQ-MY20	
	Appetitverlust[a]	Obstipation[a]	D iarrhö[a]	Dyspnoe[a]	Fatigue[a]	Finanzielle Schwierigkeiten[a]	Schlafstörungen[a]	Übelkeit und Erbrechen[a]	Schmerzen[a]	Krankheits-symptome[a]	Behandlungsbedingte unerwünschte Effekte[a]
Vorherige autologe Stammzelltransplantation	0,6414	0,5171	0,3648	0,3029	0,6906	0,8515	0,8763	0,4266	0,5437	0,9285	0,3328
Baseline Kreatinin Clearance (Baseline eGFR (MDRD-Formel))	**0,0086**	0,3804	0,9869	0,3165	0,0930	0,2053	**0,0040**	0,3293	0,2449	0,2018	0,3227
Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitoren	0,8126	0,8435	0,6268	0,5936	0,2189	0,6372	0,4594	0,6046	0,1301	0,4482	0,4784
Vorherige Therapie mit IMiD	0,3054	0,0682	0,8987	0,9410	**0,0438**	0,7685	0,4605	0,8472	0,0881	**0,0281**	0,8181
Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitor und IMiD	0,2587	0,6890	0,7308	0,6054	0,9851	0,9239	0,1445	0,3016	0,0971	0,5370	0,5833

Datenschnitt: 07.02.2020

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; eGFR: Geschätzte glomeruuläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate); 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); MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; R-ISS: Revidiertes Internationales Staging System (Revised International Staging System)

Quelle: (Sanofi 2021a)

Tabelle 4-81: Ergebnis der Interaktionstests für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und EORTC QLQ-MY20 Skalen

Endpunkt / Subgruppe	Morbidität										
	EORTC QLQ-C30									EORTC QLQ-MY20	
	Appetitverlust[a]	Obstipation[a]	D iarrhö[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)	0,5582	0,1047	0,6113	0,5408	0,5163	0,2026	0,8908	0,0623	0,5815	0,8381	0,7636
Geschlecht	**0,0431**	0,5491	0,7466	0,8576	0,8795	0,9802	0,5255	0,1559	0,2292	0,2369	0,7883
Abstammung	0,8844	0,6874	0,3930	0,9473	0,3358	0,0764	0,4863	0,1903	0,6879	0,5214	0,6142
Region (geographisch)	0,6784	0,1761	0,2005	0,5215	0,6280	0,2168	0,3373	0,4982	0,7803	0,8323	0,3453
Region (regulatorisch)	0,9493	0,2284	0,3566	0,4458	0,7073	0,3538	0,1076	0,5059	0,1192	0,2387	0,9632
Baseline ECOG-PS	0,6791	0,9614	0,6578	0,7384	0,9440	0,9788	0,8389	0,9871	0,2407	0,4742	0,5028
Krankheitsstadium bei Studieneintritt (ISS)	0,4976	0,7678	0,8601	0,7201	0,4157	0,6529	0,4390	0,8900	0,9794	0,5256	0,4575
Krankheitsstadium bei Studieneintritt (R-ISS)	0,4610	0,8900	0,9830	0,7332	1,0000	0,2136	0,7051	0,5230	0,8120	0,8521	0,9608
Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT)	**0,0006**	0,1197	0,3151	**0,0031**	0,8916	**0,0359**	0,4049	0,1315	0,1379	0,3576	**0,0480**
Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))	0,6932	0,0704	0,9404	**0,0215**	0,3373	0,5414	0,3426	0,0678	0,8764	0,3521	0,4049
Typ des Multiplen Myeloms bei Studieneintritt	0,6862	0,8736	0,9912	0,4679	0,2116	0,9518	0,9948	0,4023	0,2828	0,9951	0,1756

Endpunkt / Subgruppe	Morbidität										
	EORTC QLQ-C30									EORTC QLQ-MY20	
	Appetitverlust[a]	Obstipation[a]	D iarrhö[a]	Dyspnoe[a]	Fatigue[a]	Finanzielle Schwierigkeiten[a]	Schlafstörungen[a]	Übelkeit und Erbrechen[a]	Schmerzen[a]	Krankheits-symptome[a]	Behandlungsbedingte unerwünschte Effekte[a]
Vorherige autologe Stammzelltransplantation	0,6001	0,2447	0,6152	0,7039	0,0918	0,3954	0,4065	0,1812	0,7565	0,8256	0,9474
Baseline Kreatinin Clearance (Baseline eGFR (MDRD-Formel))	0,8080	0,7693	0,6973	0,5684	0,4435	0,9630	0,9725	0,2464	0,6566	0,8347	0,4517
Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitoren	0,4636	0,7086	0,1367	0,8800	0,8083	0,7520	0,2278	0,9850	0,6223	0,4185	**0,0126**
Vorherige Therapie mit IMiD	0,5086	**0,0498**	0,4891	0,2710	0,7991	0,7509	0,2041	0,4248	0,4321	0,0776	0,0775
Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitor und IMiD	0,9945	0,0911	0,2046	0,5815	0,7836	0,3266	0,4984	0,7367	0,3470	0,7020	0,5970

Datenschnitt: 07.02.2020

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; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate); 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); MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; R-ISS: Revidiertes Internationales Staging System (Revised International Staging System)

Quelle: (Sanofi 2021a)

Tabelle 4-82: 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 (IRT)	0,7837	0,2592	0,8549	0,7037	0,9091	0,1778	0,7319	0,0750	0,2892	0,9636	0,6981
Geschlecht	**0,0025**	0,9233	0,9657	**0,0210**	0,7191	0,9134	0,2330	0,2247	0,8133	0,2190	0,3437
Abstammung	0,8001	0,6858	0,7141	0,4365	0,9574	0,5979	0,6054	0,3569	0,2598	0,8186	0,9884
Region (geographisch)	0,7987	0,3318	0,5845	0,9754	0,9160	0,7662	0,4788	0,8504	0,1716	0,4202	0,7900
Region (regulatorisch)	0,9836	0,5886	0,8586	0,4378	0,0967	0,7659	0,8184	0,2570	**0,0089**	0,1135	0,6659
Baseline ECOG-PS	0,1504	0,7779	0,6732	0,7358	0,3376	0,9889	0,5462	0,9906	0,2061	0,3594	0,9890
Krankheitsstadium bei Studieneintritt (ISS)	0,6831	0,9342	0,6811	0,9462	0,4016	0,7396	0,7802	0,9916	0,2847	0,4945	0,9922
Krankheitsstadium bei Studieneintritt (R-ISS)	0,5832	0,4486	0,9781	0,9934	0,9229	0,5767	0,5876	0,7646	0,2860	0,3145	0,8705
Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT)	**0,0133**	0,0929	0,5387	**0,0160**	0,3630	0,1061	0,9712	0,1318	0,1383	0,2509	0,3167
Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))	0,3340	0,0858	0,7166	**0,0148**	0,9017	0,2076	0,1222	0,9895	0,3195	0,9797	0,6525
Typ des Multiplen Myeloms bei Studieneintritt	0,7340	0,8053	0,7935	0,5058	0,7619	0,0956	0,2531	0,9688	0,3013	0,8680	0,9693

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]
Vorherige autologe Stammzelltransplantation	0,6624	0,2696	0,4191	0,8048	0,1691	0,8462	0,0864	0,7443	0,7466	0,2430	0,2578
Baseline Kreatinin Clearance (Baseline eGFR (MDRD-Formel))	0,9172	0,3808	0,1278	0,9353	0,9775	0,5471	0,8144	0,1837	0,0743	0,7818	0,5798
Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitoren	0,8676	0,5096	0,0736	0,1450	0,2215	0,9997	0,6042	0,6940	0,5386	0,6982	0,2967
Vorherige Therapie mit IMiD	0,9263	**0,0257**	0,9348	0,4241	0,3341	0,1757	0,2662	0,6517	**0,0088**	**0,0260**	0,0578
Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitor und IMiD	0,7671	0,1982	0,9890	0,2211	0,8164	0,9873	0,3204	0,8580	0,1432	0,2914	0,9657

Datenschnitt: 07.02.2020

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; eGFR: Geschätzte glomeruuläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate); 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); MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; R-ISS: Revidiertes Internationales Staging System (Revised International Staging System)

Quelle: (Sanofi 2021a)

Tabelle 4-83: 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 Gesundheits-zustand	Zukunftsper-spektive	Körperbild	
Alter (IRT)	0,9739	0,5014	0,2878	0,5243	0,6241	0,1751	0,0946	0,7575	0,0600
Geschlecht	0,4994	0,7783	0,3122	0,4517	0,9829	0,4257	0,1699	0,8920	0,4527
Abstammung	0,6157	0,4548	0,8350	0,9345	0,0575	0,1989	0,5563	0,1418	0,4476
Region (geographisch)	0,4966	0,7491	0,1868	0,6585	0,1563	**0,0428**	0,3717	0,3278	0,8599
Region (regulatorisch)	0,1869	0,5884	0,0575	0,3649	0,7985	0,4769	0,6602	0,9113	0,8740
Baseline ECOG-PS	0,1732	0,6857	0,7371	0,8682	0,7929	0,3902	0,2842	0,6745	0,2921
Krankheitsstadium bei Studieneintritt (ISS)	0,4882	0,2049	0,1272	0,5212	0,2876	0,5326	0,1263	0,6764	0,6342
Krankheitsstadium bei Studieneintritt (R-ISS)	0,7347	0,9792	**0,0018**	**0,0182**	**0,0338**	0,6649	0,2326	0,3201	0,2102
Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT)	0,7436	0,5070	0,5020	0,9114	0,9926	0,9377	0,1239	**0,0350**	0,4728
Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))	0,7682	0,6963	0,8150	0,3359	0,2760	0,2733	0,6964	0,1987	0,3501
Typ des Multiplen Myeloms bei Studieneintritt	0,2701	0,5465	0,6985	0,4897	0,7371	0,6264	0,0544	0,6088	0,3773
Vorherige autologe Stammzelltransplantation	0,6090	0,6899	0,6656	0,4539	0,1660	0,3384	0,3944	0,0722	0,2031

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	
Baseline Kreatinin Clearance (Baseline eGFR (MDRD-Formel))	0,0952	0,1022	**0,0060**	0,0619	**0,0083**	**0,0265**	0,0823	0,2903	**0,0091**
Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitoren	0,4146	0,1038	0,3619	0,2527	0,3556	0,8320	0,7359	0,0833	0,6464
Vorherige Therapie mit IMiD	0,2485	0,1910	0,0970	0,4096	0,7411	0,5557	0,2838	0,5524	0,7462
Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitor und IMiD	0,6654	0,8505	0,9320	0,1497	0,0810	0,1413	0,1519	0,1470	0,9196

Datenschnitt: 07.02.2020

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; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate); 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; EORTC QLQ-VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff; IRT: Interactive Response Technology; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; R-ISS: Revidiertes Internationales Staging System (Revised International Staging System)

Quelle: (Sanofi 2021a)

Tabelle 4-84: 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 (IRT)	0,9297	0,2732	0,6231	0,8971	0,7344	0,6384	0,5459	0,8509	0,2380
Geschlecht	0,4025	0,9467	0,5029	0,7770	0,6622	0,2033	0,0693	0,5931	0,8609
Abstammung	0,6661	0,4803	0,7348	0,4719	0,2586	0,2934	0,4627	0,3028	0,2921
Geographische Region	0,5584	0,7057	0,1591	0,3626	0,9381	0,6863	0,7376	0,4668	0,7693
Regulatorische Region	0,3896	0,2162	0,0909	0,3072	0,0687	0,0554	0,5391	0,0975	0,9521
Baseline ECOG-PS	0,1102	0,4586	0,8322	0,4445	0,7583	0,5890	0,1965	0,9631	0,9961
Krankheitsstadium bei Studieneintritt (ISS)	**0,0340**	0,9133	0,2203	0,0856	0,1931	0,3528	0,2129	0,2968	0,0654
Krankheitsstadium bei Studieneintritt (R-ISS)	0,1749	0,9998	0,9983	0,8174	0,0816	0,7595	0,3308	0,8783	0,3870
Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT)	0,4856	0,9760	0,9790	0,4546	0,9069	0,6515	0,8760	0,0720	0,8852
Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))	0,7745	0,7842	0,6493	0,9582	0,7271	0,5898	0,5533	0,1456	0,5942
Typ des Multiplen Myeloms bei Studieneintritt	0,0741	0,9579	0,8617	0,5453	0,4269	0,5026	0,2298	0,4230	0,7903
Vorherige autologe Stammzelltransplantation	0,5450	0,3809	0,3065	0,9586	0,4091	0,8057	0,8430	0,9901	0,1017

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	
Baseline Kreatinin Clearance (Baseline eGFR (MDRD-Formel))	0,9521	0,1930	**0,0039**	0,1712	**0,0239**	0,0977	0,1085	0,5805	**0,0046**
Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitoren	**0,0183**	0,6775	0,2915	0,1394	0,3748	0,1730	0,0879	0,6685	0,0756
Vorherige Therapie mit IMiD	0,8147	0,5502	0,0967	0,5376	0,8096	0,2417	0,1753	0,4707	0,5054
Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitor und IMiD	0,2634	0,7903	0,2075	0,2039	0,3894	**0,0275**	0,5225	0,2650	0,3366

Datenschnitt: 07.02.2020

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; eGFR: Geschätzte glomeruuläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate); 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; EORTC QLQ-VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff; IRT: Interactive Response Technology; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; R-ISS: Revidiertes Internationales Staging System (Revised International Staging System)

Quelle: (Sanofi 2021a)

Tabelle 4-85: 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	Zukunftsperspektive	Körperbild	
Alter (IRT)	0,8939	**0,0130**	0,1126	0,6434	0,3558	0,5746	0,2989	0,8565	0,1346
Geschlecht	0,3565	0,7286	0,8825	0,1602	0,4023	0,0724	0,1713	0,1498	0,1994
Abstammung	0,8628	0,8236	0,6354	0,8531	**0,0043**	0,8155	0,6691	0,2453	0,7626
Geographische Region	0,3377	0,3649	0,5725	0,8474	**0,0111**	0,4248	0,6575	0,1763	0,9764
Regulatorische Region	0,9708	0,4922	**0,0273**	0,0642	0,3125	0,6523	0,0625	0,9232	0,9391
Baseline ECOG-PS	0,8266	0,5979	0,5987	0,4482	0,9834	0,3613	0,7586	0,9885	0,2634
Krankheitsstadium bei Studieneintritt (ISS)	0,1942	0,3638	0,2648	0,3981	0,1881	0,0624	0,6529	0,2654	0,1831
Krankheitsstadium bei Studieneintritt (R-ISS)	0,7171	0,6509	0,3733	0,7403	0,8920	0,9357	0,7350	0,3831	0,2461
Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT)	0,6222	**0,0394**	0,3228	0,1477	0,6326	0,6540	0,2150	0,1517	0,8597
Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))	0,7493	0,6406	0,2799	0,1057	0,9499	0,9085	0,2979	0,6823	0,9826
Typ des Multiplen Myeloms bei Studieneintritt	0,2262	0,5430	0,3773	0,1980	0,7073	0,3748	0,3553	0,2476	0,8792
Vorherige autologe Stammzelltransplantation	0,8995	0,3437	**0,0026**	0,2520	0,7503	0,4929	0,7488	0,0792	0,6113

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	
Baseline Kreatinin Clearance (Baseline eGFR (MDRD-Formel))	0,7124	0,9825	0,3655	0,4665	0,1803	0,2877	0,4551	0,5455	0,3270
Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitoren	0,9084	0,4038	0,7281	0,1130	0,0939	0,2746	0,3969	0,2212	0,4849
Vorherige Therapie mit IMiD	0,8813	0,7214	0,1717	0,0962	0,0665	0,4398	0,6198	0,2563	0,4623
Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitor und IMiD	0,6214	0,3256	0,7507	**0,0264**	**0,0098**	**0,0247**	0,3055	0,7513	0,9729

Datenschnitt: 07.02.2020

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; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate); 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; EORTC QLQ-VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff; IRT: Interactive Response Technology; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; R-ISS: Revidiertes Internationales Staging System (Revised International Staging System)

Quelle: (Sanofi 2021a)

Tabelle 4-86: 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 Gesundheits-zustand	Zukunftsper-spektive	Körperbild	
Alter (IRT)	0,5187	0,0703	0,3014	0,6898	0,1401	0,1993	0,1887	0,8273	0,8375
Geschlecht	0,7101	0,5980	0,9966	0,4283	0,1267	0,0709	0,5834	0,8754	0,0929
Abstammung	0,2918	0,8826	0,9223	0,5755	0,4344	0,7237	0,1475	0,9577	0,8208
Region (geographisch)	0,8771	0,7303	0,5194	0,4522	0,4586	0,4542	0,3513	0,7635	9155
Region (regulatorisch)	0,7565	0,1275	**0,0115**	**0,0077**	0,1267	0,4712	**0,0248**	0,3656	0,5190
Baseline ECOG-PS	0,9872	0,9853	0,9695	0,9720	0,4470	0,6449	0,9773	0,8420	0,1672
Krankheitsstadium bei Studieneintritt (ISS)	0,4387	0,2566	**0,0159**	0,4124	0,6824	0,3126	0,3559	0,4137	0,1413
Krankheitsstadium bei Studieneintritt (R-ISS)	0,6703	0,4518	0,0392	0,9990	0,8442	0,7900	0,2566	0,8596	0,6242
Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT)	0,4491	0,4968	0,7755	0,1062	**0,0258**	0,7482	0,6192	0,1316	0,8853
Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))	0,4706	0,4985	0,9391	0,5228	0,4370	0,2569	0,6230	0,2349	0,3093
Typ des Multiplen Myeloms bei Studieneintritt	0,9747	0,8982	0,9841	0,8086	0,7205	0,0793	0,4111	0,8798	0,4304
Vorherige autologe Stammzelltransplantation	0,1227	0,4223	0,1534	**0,0406**	0,3065	0,7899	0,1658	**0,0489**	0,3004

Endpunkt / Subgruppe	Lebensqualität								
	EORTC QLQ-C30						EORTC QLQ-MY20		EQ-5D-VAS
	Kognitives Empfinden	Emotionales Empfinden	Physisches Empfinden	Rollenfunktion	Soziale Funktion	Allgemeiner Gesundheits-zustand	Zukunftsper-spektive	Körperbild	
Baseline Kreatinin Clearance (Baseline eGFR (MDRD-Formel))	0,5512	0,2909	0,0717	0,0501	0,1533	0,3953	0,0682	0,5952	0,0833
Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitoren	0,5412	0,1214	0,9649	0,1427	0,6429	0,6999	0,6925	0,0630	0,4728
Vorherige Therapie mit IMiD	0,4476	0,5096	0,0538	**0,0157**	**0,0177**	0,2423	0,4962	**0,0422**	0,8482
Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitor und IMiD	0,4035	0,4622	0,2036	**0,0132**	**0,0256**	0,2764	0,6969	0,9999	0,4965

Datenschnitt: 07,02,2020

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; eGFR: Geschätzte glomeruuläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate); 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; EORTC QLQ-VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff; IRT: Interactive Response Technology; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; R-ISS: Revidiertes Internationales Staging System (Revised International Staging System)

Quelle: (Sanofi 2021a)

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.

Tabelle 4-87: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: OS

Subgruppe	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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 (Baseline eGFR (MDRD-Formel)) (p=0,0124)						
≥ 60 mL/min/1,73m²	22/122 (18,0)	NE [NE; NE]	14/93 (15,1)	NE [NE; NE]	1,29 [0,66; 2,51] 0,4633	0,4622
< 60 mL/min/1,73m²	5/43 (11,6)	NE [NE; NE]	7/18 (38,9)	NE [NE; NE]	0,24 [0,07; 0,74] 0,0136	**0,0072**

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd an.

e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance status; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate); HR: Hazard Ratio; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)

Quelle: Sanofi 2021a

In der Studie wurde für OS ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Baseline Kreatinin Clearance“ festgestellt (Tabelle 4-87).

Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in der Merkmalsgruppe „Baseline Kreatinin Clearance“ Ausprägung „< 60 mL/min/1,73m²“ 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 4-88: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: ORR

Subgruppe	**IKd**	**Kd**	**IKd vs. KD**		
	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]**
Baseline ECOG-PS (p<0,0001)					
0 oder 1	21/168 (12,5)	21/118 (17,8)	1,06 [0,96; 1,17] 0,2769	1,52 [0,78; 2,93] 0,2159	5,30 [-3,26; 13,85] 0,2242
> 1	3/11 (27,3)	0/5 (0,0)	0,74 [0,67; 0,82] **<0,0001**	0,00 [0,00; NE] 0,9746	-27,27 [-35,83; -18,72] **<0,0001**
Baseline Kreatinin Clearance (Baseline eGFR (MDRD-Formel)) (p=0,0159)					
≥ 60 mL/min/1,73m^2	20/122 (16,4)	10/93 (10,8)	0,94 [0,85; 1,04] 0,2266	0,61 [0,27; 1,39] 0,2411	-5,64 [-14,78; 3,50] 0,2254
< 60 mL/min/1,73m^2	3/43 (7,0)	7/18 (38,9)	1,52 [1,04; 2,22] **0,0300**	7,48 [1,87; 38,60] **0,0058**	31,91 [8,03; 55,79] **0,0090**

Datenschnitt: 07.02.2020

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 IKd an.

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance status; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate); IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason;; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrate (Overall response rate); 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 „Baseline ECOG-PS“ festgestellt (Tabelle 4-88). Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in der Merkmalsgruppe „Baseline ECOG-PS“ Ausprägung „> 1“ 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 „Baseline Kreatinin Clearance“ festgestellt (Tabelle 4-88). Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in der Merkmalsgruppe „Baseline Kreatinin Clearance“ Ausprägung

„< 60 mL/min/1,73m^2“ liegt in beiden Behandlungsarmen bei unter 10. Damit ist eine statistisch belastbare Interpretation der Subgruppenergebnisse nicht möglich.

Tabelle 4-89: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: MRD-Negativitätsrate

Subgruppe	**IKd**	**Kd**	**IKd vs. KD**		
	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]**
Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))(p=0,0361)					
≥ 1	33/42 (78,6)	24/31 (77,4)	0,95 [0,40; 2,28] 0,9064	0,94 [0,30; 2,88] 0,9065	-1,15 [-20,49; 18,19] 0,9067
Keine	73/114 (64,0)	68/77 (88,3)	3,08 (1,58; 5,98] **0,0010**	4,24 [1,91; 9,42] **0,0004**	24,28 [12,86; 35,69] **<0,0001**

Datenschnitt: 07.02.2020

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 IKd an.

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance status; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate); IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: Sanofi 2021a

In der Studie wurde für MRD-Negativitätsrate ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Zytogenetische Abnormalität“ festgestellt (Tabelle 4-89). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „≥ 1“ (Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))) entgegengesetzt zur Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Keine“ (Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))) liegt gleichgerichtet zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05.

Tabelle 4-90: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: TT1R

Subgruppe	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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 Therapie mit IMiD (p=0,0296)						
Ja	71/81 (87,7)	1,05 [1,02; 1,08]	50/62 (80,6)	1,12 [1,05; 1,87]	1,47 [1,02; 2,12] 0,0403	**0,0391**
Nein	84/98 (85,7)	1,12 [1,05; 1,18]	52/61 (85,2)	1,12 [1,02; 1,15]	0,86 [0,61; 1,22] 0,4110	0,4106

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd an.

e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population;: 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 „Vorherige Therapie mit IMiD“ festgestellt (Tabelle 4-90). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Ja“ (Vorherige Therapie mit IMiD) gleichgerichtet zur Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Nein“ (Vorherige Therapie mit IMiD) 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	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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 Studieneintritt (p = 0,0236)						
IgG	69/126 (54,8)	11,07 [6,177; 21,388]	44/85 (51,8)	9,49 [4,895; NE]	1,07 [0,73; 1,57 0,7202	0,7202
Nicht-IgG	30/53 (56,6)	12,78 [4,632; NE]	10/38 (26,3)	NE [NE; NE]	2,75 [1,34; 5,64] 0,0059	**0,0041**

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd 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; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; 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 „Diarrhö“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Typ des Multiplen Myeloms bei Studieneintritt“ festgestellt (Tabelle 4-91). Hinsichtlich dieses Merkmals sind die Effekte für Patienten in den Merkmalsausprägungen „IgG“und „Nicht-IgG“ gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und die Merkmalsausprägung „Nicht-IgG“ (Typ des Multiplen Myeloms bei Studieneintritt) erreicht das Signifikanzniveau von 0,05.

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: Finanzielle Schwierigkeiten nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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 (geographisch) (p = 0,0148)						
Europa	39/85 (45,9)	20,50 [9,298; NE]	21/60 (35,0)	NE [15,244; NE]	1,33 [0,78; 2,27] 0,2882	0,2865
Amerika	16/24 (66,7)	NE [8,674; NE]	14/20 (70,0)	3,04 [1,018; NE]	0,33 [0,14; 0,80] 0,0141	**0,0101**
Asien	13/25 (52,0)	14,06 [3,877; NE]	6/21 (28,6)	NE [7,556; NE]	1,94 [0,74; 5,14] 0,1796	0,1718
Andere Länder	18/45 (40,0)	NE [11,269; NE]	11/22 (50,0)	14,23 [3,055; NE]	0,73 [0,34; 1,54] 0,4067	0,4048
Baseline Kreatinin Clearance (Baseline eGFR (MDRD-Formel)) (p = 0,0093)						
≥ 60 mL/min/1,73m²	57/122 (46,7)	18,30 [11,105; NE]	38/93 (40,9)	NE [14,226; NE]	1,16 [0,77; 1,74] 0,4877	0,4873
< 60 mL/min/1,73m²	18/43 (41,9)	NE [6,571; NE]	12/18 (66,7)	4,04 [1,084; 12,485]	0,41 [0,20; 0,86] 0,0176	**0,0142**

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd an.

e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.

Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; 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 „Finanzielle Schwierigkeiten“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Region (geographisch)“ festgestellt (Tabelle 4-92). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für

Patienten in den Merkmalsausprägungen „Amerika“ und „Andere Länder“ gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und die Merkmalsausprägung „Amerika“ erreicht das Signifikanzniveau von 0,05. Die Effekte für die Merkmalsausprägungen „Europa“ und „Asien“ liegen entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreichen 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 „Finanzielle Schwierigkeiten“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. Des Subgruppenmerkmals „Baseline Kreatinin Clearance“ festgestellt (Tabelle 4-92). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „< 60 mL/min/1,73m^2“ (Baseline Kreatinin Clearance) gleichgerichtet zur Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „≥ 60 mL/min/1,73m^2“ (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 4-93: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Schlafstörungen nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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 = 0,0249)						
Ja	72/116 (62,1)	6,21 [2,858; 10,185]	35/69 (50,7)	15,24 [6,505; NE]	1,40 [0,94; 2,10] 0,1013	0,0997
Nein	34/63 (54,0)	9,36 [4,797; NE]	36/54 (66,7)	5,59 [2,924; 10,316]	0,69 [0,43; 1,10] 0,1198	0,1177

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd 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; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; 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 „Schlafstörungen“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Vorherige autologe Stammzelltransplantation“ festgestellt (Tabelle 4-93). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten mit der Merkmalsausprägung „Ja“ (vorherige autologe Stammzellentransplantation) gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Nein“ (vorherige autologe Stammzellentransplantation) liegt entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht ebenfalls 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: Übelkeit und Erbrechen nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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 Studieneintritt (R-ISS) (p = 0,0487)						
I oder II	84/155 (54,2)	16,66 [10,809; 21,027]	40/103 (38,8)	NE [10,185; NE]	1,38 [0,95; 2,02] 0,0921	0,0907
III	3/16 (18,8)	NE [8,181; NE]	5/12 (41,7)	4,04 [2,004; NE]	0,26 [0,06; 1,10] 0,0665	**0,0491**
Nicht klassifiziert	2/8 (25,0)	NE [2,070; NE]	5/12 (41,7)	NE [1,150; NE]	0,79 [0,15; 4,07] 0,7749	0,7743

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd 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; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); R- ISS: Revised International Staging System

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 „Krankheitsstadium bei Studieneintritt (R-ISS)“ festgestellt (Tabelle 4-94). Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in der Merkmalsgruppe „Krankheitsstadium bei Studieneintritt (R-ISS)“ Ausprägungen „III“ und „Nicht klassifiziert“ 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 4-95: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Schmerzen nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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 Studieneintritt (R-ISS) (p = 0,0109)						
I oder II	102/155 (65,8)	5,59 [3,745; 9,725]	53/103 (51,5)	19,75 [4,830; NE]	1,45 [1,04; 2,02] 0,0280	**0,0271**
III	3/16 (18,8)	NE [9,363; NE]	5/8 (62,5)	5,82 [1,084; NE]	0,24 [0,06; 1,01] 0,0524	**0,0356**
Nicht klassifiziert	1/8 (12,5)	NE [3,055; NE]	8/12 (66,7)	7,70 [1,150; NE]	0,20 [0,03; 1,61] 0,1308	0,0935

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd 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; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); R- ISS: Revidiertes Internationales Staging System (Revised International Staging System)

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 „Krankheitsstadium bei Studieneintritt (R-ISS)“ festgestellt (Tabelle 4-95). Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in der Merkmalsgruppe „Krankheitsstadium bei Studieneintritt (R-ISS)“ Ausprägungen „III“ und

„Nicht klassifiziert“ liegen 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 4-96: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Krankheitssymptome nach EORTC QLQ-MY20

Subgruppe	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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 (Baseline eGFR (MDRD-Formel)) (p = 0,0417)						
≥ 60 mL/min/1,73m²	75/122 (61,5)	6,67 [4,665; 12,945]	44/93 (47,3)	NE [9,265; NE]	1,58 [1,09; 2,29] 0,0163	**0,0154**
< 60 mL/min/1,73m²	20/43 (46,5)	NE [6,637; NE]	10/18 (55,6)	12,45 [2,825; NE]	0,68 [0,32; 1,46] 0,3219	0,3192

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd an.

e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.

Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate); EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; HR: Hazard Ratio; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; m²: Quadratmeter, min: Minute; ml: Milliliter; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; 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 „Krankheitssymptome“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Baseline Kreatinin Clearance“ festgestellt (Tabelle 4-96). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „≥ 60 mL/min/1,73m²“ (Baseline Kreatinin Clearance) gleichgerichtet zur 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 4-97: 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	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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 (Baseline eGFR (MDRD-Formel)) (p = 0,0060)						
≥ 60 mL/min/1,73m²	74/122 (60,7)	7,95 [3,975; 15,409]	47/93 (50,5)	14,78 [5,947; NE]	1,30 [0,90; 1,88] 0,1544	0,1532
< 60 mL/min/1,73m²	24/43 (55,8)	10,38 [4,632; NE]	15/18 (83,3)	4,83 [1,314; 9,002]	0,42 [0,22; 0,82] 0,0108	**0,0087**
Krankheitsstadium bei Studieneintritt (R-ISS) (p = 0,0018)						
I oder II	98/155 (63,2)	6,90 [4,665; 13,207]	52/103 (50,5)	14,78 [6,505; NE]	1,31 [0,94; 1,84] 0,1135	0,1123
III	2/16 (12,5)	NE [9,363; NE]	5/8 (62,5)	1,12 [0,953; NE]	0,11 [0,02; 0,62] 0,0121	**0,0032**
Nicht klassifiziert	2/8 (25,0)	NE [3,745; NE]	8/12 (66,7)	5,90 [3,713; NE]	0,37 [0,08; 1,75] 0,2101	0,1921

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd an.

e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.

Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); R-ISS:Revised International Staging System

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 „Baseline Kreatinin Clearance“ festgestellt (Tabelle 4-97). 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 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 „Physisches Empfinden“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Krankheitsstadium bei Studieneintritt (R-ISS)“ festgestellt (Tabelle 4-97). Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in der Merkmalsgruppe „Krankheitsstadium bei Studieneintritt (R-ISS)“ Ausprägungen „III“ und „Nicht klassifiziert“ 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: Rollenfunktion nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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 Studieneintritt (R-ISS) (p = 0,0182)						
I oder II	107/155 (69,0)	5,19 [3,023; 7,622]	57/103 (55,3)	6,70 [4,041; NE]	1,33 [0,97; 1,84] 0,0796	0,0785
III	3/16 (18,8)	NE [9,363; NE]	4/8 (50,0)	1,97 [0,953; NE]	0,26 [0,06; 1,17] 0,0785	0,0590
Nicht klassifiziert	1/8 (12,5)	NE [0,986; NE]	8/12 (66,7)	4,37 [1,150; NE]	0,21 [0,03; 1,66] 0,1376	0,1008

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd 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; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); R- ISS: Revised International Staging System

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 „Krankheitsstadium bei Studieneintritt (R-ISS)“ festgestellt (Tabelle 4-98). Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in der Merkmalsgruppe „Krankheitsstadium bei Studieneintritt (R-ISS)“ Ausprägungen „III“ und „Nicht klassifiziert“ 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 4-99: 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	**IKd**		**Kd**		**IKd vs. Kd**	
	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 Studieneintritt (R-ISS) (p = 0,0338)						
I oder II	109/155 (70,3)	4,67 [2,990; 5,618]	61/103 (59,2)	5,03 [3,055; 13,405]	1,25 [0,91; 1,71] 0,1632	0,1623
III	7/16 (43,8)	18,30 [1,413; NE]	5/8 (62,5)	2,79 [0,986; NE]	0,56 [0,18; 1,77] 0,3220	0,3155
Nicht klassifiziert	2/8 (25,0)	NE [2,825; NE]	10/12 (83,3)	2,33 [0,953; 15,244]	0,24 [0,05; 1,11] 0,0675	**0,0475**
Baseline Kreatinin Clearance (Baseline eGFR (MDRD-Formel)) (p = 0,0083)						
≥60 mL/min/1,73m^2	83/122 (68,0)	3,88 [2,924; 5,520]	57/93 (61,3)	4,75 [3,055; 15,244]	1,24 [0,88; 1,73] 0,2206	0,2197
<60 mL/min/1,73m^2	27/43 (62,8)	6,57 [2,037; NE]	15/18 (83,3)	2,83 [1,150; 4,041]	0,47 [0,25; 0,90] 0,0232	**0,0203**

Subgruppe	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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]
Datenschnitt: 07.02.2020 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 (IKd/Kd, 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 IKd an. e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); R-ISS: Revised International Staging System 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 „Soziale Funktion“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Krankheitsstadium bei Studieneintritt (R-ISS)“ festgestellt (Tabelle 4-99). Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in der Merkmalsgruppe „Krankheitsstadium bei Studieneintritt (R-ISS)“ Ausprägung „III“ 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 „Soziale Funktion“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Baseline Kreatinin Clearance“ festgestellt (Tabelle 4-99). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „≥ 60 mL/min/1,73m^2“ (Baseline Kreatinin Clearance) gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „< 60 mL/min/1,73m^2“ (Baseline Kreatinin Clearance) 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 4-100: 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	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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 (geographisch) (p = 0,0428)						
Europa	52/85 (61,2)	10,87 [5,717; 15,474]	29/60 (48,3)	13,37 [4,895; NE]	1,31 [0,83; 2,07] 0,2419	0,2405
Amerika	14/24 (58,3)	3,81 [1,906; NE]	13/20 (65,0)	3,06 [1,051; NE]	0,85 [0,40; 1,82] 0,6818	0,6815
Asien	18/25 (72,0)	2,43 [1,117; 11,269]	9/21 (42,9)	NE [2,004; NE)	2,27 [1,01; 5,06] 0,0462	**0,0406**
Andere Länder	31/45 (68,9)	4,80 [1,971; 14,587]	20/22 (90,9)	3,32 [1,183; 4,830]	0,63 [0,36; 1,11] 0,1107	0,1078
Baseline Kreatinin Clearance (Baseline eGFR (MDRD-Formel)) (p = 0,0265)						
≥ 60 mL/min/1,73m²	81/122 (66,4)	5,59 [3,220; 10,415]	53/93 (57,0)	6,95 [4,008; NE]	1,35 [0,95; 1,90] 0,0934	0,0922
< 60 mL/min/1,73m²	28/43 (65,1)	6,97 [2,037; 16,427]	13/18 (72,2)	2,96 [1,051; 4,665]	0,59 [0,30; 1,14] 0,1138	0,1096

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd an.

e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.

Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; 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 „Allgemeiner Gesundheitszustand“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Region

(geographisch)“ festgestellt (Tabelle 4-100). Hinsichtlich dieses Merkmals sind die Effekte für Patienten in den Merkmalsausprägungen „Europa“ und „Asien“ gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und Merkmalsausprägung „Asien“ erreicht das Signifikanzniveau von 0,05. Die Effekte für die Merkmalsausprägungen „Amerika“ und „Andere Länder“ liegen entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreichen 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 „Allgemeiner Gesundheitszustand“ 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/1,73m^2“ (Baseline Kreatinin Clearance) gleichgerichtet zur Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „< 60 mL/min/1,73m^2“ (Baseline Kreatinin Clearance) liegt entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht ebenfalls 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: Körperbild nach EORTC QLQ-MY20

Subgruppe	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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 = 0,0350)						
1	39/79 (49,4)	22,31 [7,195; NE]	30/55 (54,5)	8,10 [5,322; NE]	0,83 [0,52; 1,34] 0,4583	0,4577
> 1	63/100 (63,0)	7,66 [4,172; 11,105]	29/68 (42,6)	NE [8,312; NE]	1,66 [1,07; 2,58] 0,0235	**0,0220**

Subgruppe	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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]
Datenschnitt: 07.02.2020 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 (IKd/Kd, 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 IKd 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; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; 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-MY20 in der Domäne „Körperbild“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT)“ festgestellt (Tabelle 4-101). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „> 1“ (Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT))“ gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „1“ (Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT)) 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 4-102: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: EQ-5D-VAS

Subgruppe	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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 (Baseline eGFR (MDRD-Formel)) (p = 0,0091)						
≥ 60 mL/min/1,73m²	76/122 (62,3)	6,64 [3,910; 10,875]	52/93 (55,9)	7,43 [5,224; NE]	1,27 [0,89; 1,81] 0,1843	0,1833
< 60 mL/min/1,73m²	21/43 (48,8)	NE [3,220; NE]	13/18 (72,2)	3,91 [1,051; 7,556]	0,49 [0,24; 0,98] 0,0445	**0,0402**

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd an.

e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.

Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate); EQ-5D-VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale ; HR: Hazard Ratio; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; 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 EQ-5D-VAS ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Baseline Kreatinin Clearance“ festgestellt (Tabelle 4-102). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „≥ 60 mL/min/1,73m^2“ (Baseline Kreatinin Clearance) gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „< 60 mL/min/1,73m^2“ (Baseline Kreatinin Clearance) 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 dauerhaften Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Appetitverlust nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	**IKd**		**Kd**		**IKd vs. Kd**	
	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 (Baseline eGFR (MDRD-Formel)) (p=0,0086)						
≥ 60 mL/min/1,73 m^2	27/122 (22,1)	NE [NE; NE]	14/93 (15,1)	NE [NE; NE]	1,62 [0,85; 3,08] 0,1454	0,1415
< 60mL/min/1,73 m^2	6/43 (14,0)	NE [NE; NE]	6/18 (33,3)	NE [9,07; NE]	0,29 [0,09; 0,89] 0,0305	**0,0212**

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd 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; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + 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 „Appetitverlust“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Baseline Kreatinin Clearance“ festgestellt (Tabelle 4-103). Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in der Merkmalsgruppe „Baseline Kreatinin Clearance“ Ausprägung „< 60mL/min/1,73 m^2“ (Baseline Kreatinin Clearance) 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 4-104: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Fatigue nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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 Therapie mit IMiD (p=0,438)						
Ja	27/81 (33,3)	NE [20,5; NE]	28/62 (45,2)	21,55 [16,69; NE]	0,68 [0,40; 1,16] 0,1567	0,1542
Nein	42/98 (42,9)	20,93 [18,46; NE]	19/61 (31,1)	NE [20,57; NE]	1,49 [0,87; 2,56] 0,1489	0,1461

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd 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; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + 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 „Fatigue“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Vorherige Therapie mit IMiD“ festgestellt (Tabelle 4-104). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Ja“ (Vorherige Therapie mit IMiD) entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Nein“ (Vorherige Therapie mit IMiD) ist gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht ebenfalls nicht 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 dauerhaften Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Schlafstörungen nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	**IKd**		**Kd**		**IKd vs. Kd**	
	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 (Baseline eGFR (MDRD-Formel)) (p=0,0040)						
≥ 60 mL/min/1,73 m²	34/122 (27,9)	NE [NE; NE]	19/93 (20,4)	NE [NE; NE]	1,53 [0,87; 2,68] 0,1396	0,1367
< 60 mL/min/1,73 m²	4/43 (9,3)	NE [NE; NE]	6/18 (33,3)	21,55 [16,62; NE]	0,20 [0,06; 0,72] 0,0135	**0,0062**

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd 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; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + 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 „Baseline Kreatinin Clearance“ festgestellt (Tabelle 4-105). Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in der Merkmalsgruppe „Baseline Kreatinin Clearance“ Ausprägung „< 60mL/min/1,73 m^2“ (Baseline Kreatinin Clearance) 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 4-106: 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	**IKd**		**Kd**		**IKd vs. Kd**	
	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=0,0183)						
Mindestens eine	3/42 (7,1)	NE [NE; NE]	9/31 (29,0)	NE [20,07; NE]	0,23 [0,06; 0,85] 0,0281	**0,0166**
Keine	19/144 (16,7)	NE [NE; NE]	9/77 (11,7)	NE [NE; NE]	1,41 [0,64; 3,11] 0,3979	0,3955

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd 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; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + 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 „Übelkeit und Erbrechen“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Zytogenetische Abnormalität“ festgestellt (Tabelle 4-1056). Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in der Merkmalsgruppe „Zytogenetische Abnormalität“ Ausprägung “Mindestens eine“ 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 4-107: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Schmerzen nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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 Studieneintritt (ISS) (p=0,0232)						
I	27/89 (30,3)	23,72 [22,51; NE]	15/71 (21,1)	NE [23,06; NE]	1,54 [0,82; 2,89] 0,1836	0,1802
II	28/63 (44,4)	22,60 [18,07; NE]	9/31 (29,0)	NE [20,37; NE]	1,56 [0,74; 3,31] 0,2448	0,2406
III	1/26 (3,8)	NE [NE; NE]	9/20 (45,0)	15,01 [8,44; NE]	0,08 [0,01; 0,64] 0,0171	**0,0022**

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd 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; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + 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 „Schmerzen“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Krankheitsstadium bei Studieneintritt (ISS)“ festgestellt (Tabelle 4-105). Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in der Merkmalsgruppe „Zytogenetische Abnormalität“ 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 4-108: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Krankheitssymptome nach EORTC QLQ-MY20

Subgruppe	**IKd**		**Kd**		**IKd vs. Kd**	
	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 Therapie mit IMiD (p=0,0281)						
Ja	22/81 (27,2)	NE [NE; NE]	11/62 (17,7)	NE [NE; NE]	1,65 [0,80; 3,41] 0,1740	0,1695
Nein	17/98 (17,3)	NE [NE; NE]	18/61 (29,5)	NE [20,76; NE]	0,55 [0,28; 1,06] 0,0747	0,0704

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd 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; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + 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 „Krankheitssymptome“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Vorherige Therapie mit IMiD“ festgestellt (Tabelle 4-1098). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägungen „Ja“ (Vorherige Therapie mit IMiD) entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Nein“ (Vorherige Therapie mit IMiD) ist gleichgerichtet zur Gesamtpopulation und erreicht ebenfalls nicht das Signifikanzniveau von 0,05.

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: Kognitives Empfinden nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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 Studieneintritt (ISS) (p=0,0340)						
I	28/89 (31,5)	NE [23,10; NE]	17/71 (23,9)	NE [NE; NE]	1,42 [0,77; 2,59] 0,2584	0,2560
II	28/63 (44,4)	NE [14,52; NE]	11/31 (35,5)	NE [15,38; NE]	1,23 [0,61; 2,47] 0,5628	0,5621
III	3/26 (11,5)	NE [NE; NE]	9/20 (45,0)	14,29 [7,39; NE]	0,21 [0,06; 0,79] 0,0203	**0,0106**

Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitoren (p=0,0183)						
Ja	30/81 (37,0)	23,10 [19,25; NE]	10/47 (21,39	NE [21,52; NE]	2,10 [1,02; 4,30] 0,0428	**0,0383**
Nein	29/98 (29,6)	NE [NE; NE]	28/76 (36,8)	NE [18,92; NE]	0,73 [0,44; 1,23] 0,2393	0,2374

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd 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; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + 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 „Kognitives Empfinden“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Krankheitsstadium bei Studieneintritt (ISS)“ festgestellt (Tabelle 4-109). Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in der Merkmalsgruppe „Krankheitsstadium bei Studieneintritt (ISS)“ Ausprägung “III“ 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-C30 in der Domäne „Kognitives Empfinden“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitoren“ festgestellt (Tabelle 4-109). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Ja“ (Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitoren) gleichgerichtet zur Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Nein“ (Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitoren) 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 4-110: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Physisches Empfinden nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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 (Baseline eGFR (MDRD-Formel)) (p=0,0039)						
≥ 60 mL/min/1,73 m²	43/122 (35,2)	NE [20,70; NE]	24/93 (25,8)	NE [NE; NE]	1,51 [0,92; 2,49] 0,1054	0,1029
< 60 mL/min/1,73 m²	9/43 (20,9)	NE [20,30; NE]	8/18 (44,4)	21,39 [2,83; NE]	0,33 [0,13; 0,87] 0,0243	**0,0180**

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd 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; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + 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 „Physisches Empfinden“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Baseline Kreatinin Clearance“ festgestellt (Tabelle 4-110). Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in der Merkmalsgruppe „Baseline Kreatinin Clearance“ Ausprägung „< 60 mL/min/1,73 m²“ 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: Soziale Funktion nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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 (Baseline eGFR (MDRD-Formel)) (p=0,0239)						
≥ 60mL/min/1,73 m²	42/122 (34,4)	NE [NE; NE]	28/93 (30,1)	NE [24,02; NE]	1,25 [0,77; 2,01] 0,3652	0,3642
< 60mL/min/1,73 m²	13/43 (30,2)	NE [20,90; NE]	9/18 (50,0)	11,15 [2,86; NE]	0,45 [0,19; 1,05] 0,0651	0,0583

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd 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; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + 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 „Baseline Kreatinin Clearance“ festgestellt (Tabelle 4-111). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „≥ 60mL/min/1,73 m²“ (Baseline Kreatinin Clearance) gleichgerichtet zur Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „< 60mL/min/1,73 m²“ (Baseline Kreatinin Clearance) liegt entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht ebenfalls 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: Allgemeiner Gesundheitszustand nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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]
VorherigeTherapie mit Proteasom-Inhibitor und IMiD (p=0,0275)						
Ja	11/23 (47,8)	17,54 [5,26; NE]	2/17 (11,8)	NE [NE; NE]	5,15 [1,14; 23,30] 0,0335	**0,0179**
Nein	45/156 (28,8)	NE [NE; NE]	33/106 (31,1)	NE [21,95; NE]	0,93 [0,59; 1,46] 0,7484	0,7484

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd 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; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + 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 „Allgemeiner Gesundheitszustand“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitor und IMiD“ festgestellt (Tabelle 4-112). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Ja“ (Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitor und IMiD) gleichgerichtet zur Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Nein“ (Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitor und IMiD) 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 4-113: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: EQ-5D-VAS

Subgruppe	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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 (Baseline eGRF (MDRD-Formel)) (p=0,0046)						
≥ 60mL/min/1,73 m²	35/122 (28,7)	NE [23,10; NE]	18/93 (19,4)	NE [NE; NE]	1,67 [0,94; 2,94] 0,0780	0,0780
< 60mL/min/1,73 m²	12/43 (27,9)	24,44 [NE; NE]	9/18 (50,0)	16,03 [5,91; 21,39]	0,34 [0,14; 0,83] 0,0181	**0,0134**

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd 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; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; 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 Verschlechterung um ≥ 10 Punkte des EQ-5D-VAS ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Baseline Kreatinin Clearance“ festgestellt (Tabelle 4-113). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten mit der Merkmalsausprägung „≥ 60mL/min/1,73 m²“ (Baseline Kreatinin Clearance) gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „< 60mL/min/1,73 m²“ (Baseline Kreatinin Clearance) 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 4-114: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Appetitverlust nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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=0,0431)						
Männlich	26/101 (25,7)	NE [NE; NE]	11/68 (83,8)	NE [NE; NE]	1,72 [0,85; 3,49] 0,1308	0,1259
Weiblich	14/78 (17,9)	NE [NE; NE]	15/77 (27,3)	NE [NE; NE]	0,61 [0,29; 1,26] 0,1809	0,1764
Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT) (p=0,0006)						
1	21/79 (26,6)	NE [NE; NE]	3/55 (5,5)	NE [NE; NE]	5,48 [1,63; 18,37] 0,0059	**0,0019**
> 1	19/100 (19,0)	NE [NE; NE]	23/68 (33,8)	NE [NE; NE]	0,52 [0,29; 0,96] 0,0378	**0,0346**

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd 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; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + 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 erstmaligen Verbesserung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Appetitverlust“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ festgestellt (Tabelle 4-114). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Männlich“ gleichgerichtet zur Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Weiblich“ 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 „Appetitverlust“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Anzahl vorheriger Therapielinien“ festgestellt (Tabelle 4-114). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „1“ (Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT)) gleichgerichtet zur Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „> 1“ (Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT)) 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 4-115: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Obstipation nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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 Therapie mit IMiD (p=0,0498)						
Ja	9/81 (11,1)	NE [NE; NE]	13/62 (21,0)	NE [NE; NE]	0,50 [22; 1,18] 0,1144	0,1074
Nein	25/98 (25,5)	NE [NE; NE]	11/61 (18,0)	NE [NE; NE]	1,52 [0,75; 3,10]	0,2416

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd 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; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + 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 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 „Vorherige Therapie mit IMiD“ festgestellt (Tabelle 4-115). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Ja“ (Vorherige Therapie mit IMiD) entgegengesetzt zur

Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Nein“ (Vorherige Therapie mit IMiD) liegt gleichgerichtet zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-116: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Dyspnoe nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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=0,0031)						
1	26/79 (32,9)	NE [NE; NE]	7/55 (12,7)	NE [NE; NE]	2,86 [1,24; 6,59] 0,0137	**0,0099**
> 1	27/100 (27,0)	NE [NE; NE]	26/68 (38,2)	NE [NE; NE]	0,64 [0,37; 1,10] 0,1062	0,1034
Zytogenetische Abnormalität ((del(17p), t(4;14), t(14;16)) **(p=0,0215)**						
Mindestens eine	10/42 (23,8)	NE [NE; NE]	13/31 (41,9)	NE [4,47; NE]	0,47 [0,20; 1,06] 0,0696	0,0630
Keine	35/114 (30,7)	NE [NE; NE]	16/77 (20,8)	NE [NE; NE]	1,53 [0,85; 2,77] 0,1561	0,1529

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd 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; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + 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 erstmaligen Verbesserung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Dyspnoe“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Anzahl vorheriger Therapielinien“ festgestellt (Tabelle 4-116). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „1“ (Anzahl vorheriger Terapielinien) gleichgerichtet zur Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „> 1“ (Anzahl vorheriger Therapielinien) 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 „Dyspnoe“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Zytogenetische Abnormalität“ festgestellt (Tabelle 4-116). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Mindestens eine“ entgegengesetzt zur Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Keine“ liegt gleichgerichtet 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: Finanzielle Schwierigkeiten nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	**IKd**		**Kd**		**IKd vs. Kd**	
	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=0,0359)						
1	18/79 (22,8)	NE [NE; NE]	20/55 (36,4)	NE [15,93; NE]	0,58 [0,31; 1,10] 0,0933	0,0893
> 1	33/100 (33,0)	NE [NE; NE]	16/68 (23,5)	NE [NE; NE]	1,47 [0,81; 2,66] 0,2091	0,2063

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd 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; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + 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 erstmaligen Verbesserung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Finanzielle Schwierigkeiten“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Anzahl vorheriger Therapielinien“ festgestellt (Tabelle 4-117). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „1“ (Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT))“ gleichgerichtet zur Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „> 1“ (Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT))“ 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: Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse nach EORTC QLQ-MY20

Subgruppe	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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=0,0480)						
1	25/79 (31,6)	NE [NE; NE]	11/55 (20,0)	NE [NE; NE]	1,75 [0,86; 3,55] 0,1230	0,1181
> 1	38/100 (38,0)	NE [16,33; NE]	30/68 (44,1)	NE [4,21; NE]	0,76 [0,47; 1,22] 0,2516	0,2501
Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitoren (p=0,0126)						
Ja	34/81 (42,0)	NE [9,00; NE]	11/47 (23,4)	NE [NE; NE]	1,98 [1,00; 3,92]	**0,0441**

					0,0483	
Nein	29/98 (29,6)	NE [NE; NE]	30/76 (39,5)	NE [11,53; NE]	0,68 [0,41; 1,13] 0,1378	0,1345

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd 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; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + 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 erstmaligen 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 Therapielinien“ festgestellt (Tabelle 4-118). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „1“ (Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT)) gleichgerichtet zur Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „> 1“ (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 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 „Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitoren“ festgestellt (Tabelle 4-118). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Ja“ (Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitoren) gleichgerichtet zur Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Nein“ (Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitoren) 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	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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 (IRT) (p=0,0130)						
< 65	29/88 (33,0)	NE [NE; NE]	31(66 (47,0)	NE [5,65; NE]	0,64 [0,39; 1,07] 0,0861	0,0836
≥ 65	43/91 (47,3)	NE [4,34; NE]	18/57 (31,6)	NE [NE; NE]	1,65 [0,95; 2,86] 0,0754	**0,0130**
Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT) (p=0,0394)						
1	36/79 (45,6)	NE [6,47; NE]	17/55 (30,9)	NE [NE; NE]	1,58 [0,89; 2,81] 0,1222	0,1190
> 1	36/100 (36,0)	NE [NE; NE]	32/68 (47,1)	17,97 [5,13; NE]	0,73 [0,45; 1,17] 0,1865	0,1847

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, inkl. 95 %-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmall. Eine HR > 1 zeigt einen Vorteil für IKd 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; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + 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 erstmaligen 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 „Alter“ festgestellt (Tabelle 4-119). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „< 65“ (Alter (IRT)) entgegengesetzt zur Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung

„≥ 65“ (Alter (IRT)) liegt gleichgerichtet zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht 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 „Emotionales Empfinden“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Anzahl vorherige Therapielinien“ festgestellt (Tabelle 4-119). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „1“ (Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT)) gleichgerichtet zur Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „> 1“ (Anzahl vorheriger Therapien (IRT)) 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 erstmaligen Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Physisches Empfinden nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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]
Regulatorische Region (p=0,0273)						
Westliche Länder	35/97 (36,1)	NE [NE; NE]	24/55 (43,6)	NE [3,81; NE]	0,73 [0,44; 1,23] 0,2413	0,2394
Andere Länder	49/82 (59,8)	5,22 [2,92; 13,57]	29/68 (42,6)	NE [3,71; NE]	1,60 [1,01; 2,53] 0,0455	**0,0435**
Vorherige autologe Stammzelltransplantation (p=0,0026)						
Ja	53/116 (45,7)	NE [7,2; NE]	17/69 (24,6)	NE [NE; NE]	2,01 [1,16; 3,47] 0,0125	**0,0108**
Nein	31/63 (49,2)	5,22 [2,83; NE]	36/54 (66,7)	3,29 [1,94; 7,031]	0,65 [0,40; 1,06] 0,0843	0,0821

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd 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; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + 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 erstmaligen Verbesserung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Physisches Empfinden“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Regulatorische Region“ festgestellt (Tabelle 4-120). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Westliche Länder“ entgegengesetzt zur Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Andere Länder“ liegt gleichgerichtet zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht 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 „Emotionales Empfinden“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Vorherige autologe Stammzelltransplantation“ festgestellt (Tabelle 4-120). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Ja“ (Vorherige autologe Stammzellentransplantation) gleichgerichtet zur Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Nein“ (Vorherige autologe Stammzellentransplantation) 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 4-121: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Rollenfunktion nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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 Therapie mit Proteasom-Inhibitor und IMiD (p=0,0264)						
Ja	7/23 (30,4)	NE [4,67; NE]	9/17 (52,9)	3,78 [1,05; NE]	0,41 [0,15; 1,11] 0,0806	0,0712
Nein	84/156 (53,8)	5,59 [2,53; NE]	44/106 (41,5)	NE [0,89; NE])	1,43 [0,99; 2,06] 0,0559	0,0546

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd 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; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + 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 erstmaligen Verbesserung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Rollenfunktion“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitor und IMiD“ festgestellt (Tabelle 4-121). Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in der Merkmalsgruppe „Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitor und IMiD“ 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 4-122: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Soziale Funktion nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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=0,0043)						
Kaukasisch	70/131 (53,4)	NE [NE; NE]	23/83 (27,7)	NE [NE; NE]	2,22 [1,39; 3,56] 0,0009	**0,0007**
Andere	12/34 (35,3)	NE [2,00; NE]	15/28 (53,6)	3,71 [1,12; NE]	0,62 [0,29; 1,32] 0,2111	0,2067
Region (geographisch) (p=0,0111)						
Europa	41/85 (48,2)	20,73 [2,92; NE]	18(60 (30,0)	NE [NE; NE]	1,77 [1,02; 3,08] 0,0441	**0,0413**
Nordamerika	15/24 (62,5)	2,00 [1,05; NE]	4/20 (20,0)	NE [NE; NE]	4,41 [1,45; 13,37] 0,0088	**0,0043**
Asien	9/25 (36,0)	NE [2,00; NE]	12/21 (57,1)	2,28 [1,18; NE]	0,52 [0,22; 1,23] 0,1364	0,1296
Andere Länder	21/45 (46,7)	NE [3,02; NE]	6/22 (27,3)	NE [4,80; NE]	1,89 [0,76; 4,70] 0,1680	0,1608
Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitor und IMiD (p=0,0098)						
Ja	8/23 (34,8)	NE [3,41; NE]	9/17 (52,9)	3,81 [1,02; NE]	0,52 [0,20; 1,34] 0,1741	0,1664
Nein	78/156 (50,0)	9,43 [2,99; NE]	31/106 (29,2)	NE [NE; NE]	1,97 [1,30; 2,99] 0,0014	**0,0011**

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd 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; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + 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 erstmaligen Verbesserung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Soziale Funktion“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Abstammung“ festgestellt (Tabelle 4-122). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Kaukasisch“ gleichgerichtet zur Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Andere“ liegt gleichgerichtet 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 „Soziale Funktion“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Geographische Region“ festgestellt (Tabelle 4-122). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägungen „Europa“, „Nordamerika“ und „Andere Länder“ gleichgerichtet zur Gesamtpopulation. Die Merkmalsausprägungen „Europa“, „Nordamerika“ erreichen das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Asien“ 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 „Soziale Funktion“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitor und IMiD“ festgestellt (Tabelle 4-122). Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in der Merkmalsgruppe „Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitor und IMiD“ 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 4-123: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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 Therapie mit Proteasom-Inhibitor und IMiD (p=0,0247)						
Ja	7/23 (30,4)	NE [15,70; NE]	10/17 (58,8)	4,80 [1,02; NE]	0,40 [0,15; 1,05] 0,0630	0,0544
Nein	85/156 (54,5)	7,72 [3,75; NE]	51/106 (48,1)	NE [4,21; NE]	1,16 [0,82; 1,65] 0,3931	0,3926

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd 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; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + 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 erstmaligen Verbesserung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Allgemeiner Gesundheitszustand“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitor und IMiD“ festgestellt (Tabelle 4-123). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Ja“ (Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitor und IMiD) entgegengesetzt zur Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Nein“ (Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitor und IMiD) liegt gleichgerichtet zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-124: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Appetitverlust nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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=0,0025)						
Männlich	19/101 (18,8)	NE [NE; NE]	4/68 (5,9)	NE [NE; NE]	3,41 [1,16; 10,03] 0,0257	**0,0176**
Weiblich	7/78 (9,0)	NE [NE; NE]	12/55 (21,8)	NE [NE; NE]	0,38 [0,15; 0,97] 0,0440	**0,0364**
Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT) (p=0,0133)						
1	13/79 (16,5)	NE [NE; NE]	2/55 (3,6)	NE [NE; NE]	4,89 [1,10; 21,68] 0,0367	**0,0206**
>1	13/100 (13,0)	NE [NE; NE]	14/68 (20,6)	NE [NE; NE]	0,60 [0,28; 1,28] 0,1846	0,1799

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd 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; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + 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 „Appetitverlust“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ festgestellt (Tabelle 4-124). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Männlich“ (Geschlecht) gleichgerichtet zur Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Weiblich“ (Geschlecht) liegt entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht ebenfalls 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 „Appetitverlust“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT)“ festgestellt (Tabelle 4-124). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „1“ (Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT)) gleichgerichtet zur Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „>1“ (Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT)) 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 4-125: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Obstipation nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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 Therapie mit IMiD (p=0,0257)						
Ja	9/81 (11,1)	NE [NE; NE]	10/62 (16,1)	NE [NE; NE]	0,68 [0,27; 1,67] 0,3968	0,3938
Nein	19/98 (19,4)	NE [NE; NE]	4/61 (6,6)	NE [NE; NE]	3,27 [1,11; 9,62] 0,0312	**0,0224**

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd 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; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + 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 „Obstipation“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Vorherige Therapie mit IMiD“ festgestellt (Tabelle 4-125). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der

Merkmalsausprägung „Ja“ (Vorherige Therapie mit IMiD) entgegengesetzt zur Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Nein“ (Vorherige Therapie mit IMiD) liegt gleichgerichtet zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05.

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: Dyspnoe nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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=0,0210)						
Männlich	13/101 (12,9)	NE [NE; NE]	7/68 (10,3)	NE [NE; NE]	1,25 [0,50; 3,12] 0,6387	0,6380
Weiblich	5/78 (6,4)	NE [NE; NE]	13/55 (23,6)	NE [22,44; NE]	0,25 [0,09; 0,69] 0,0078	**0,0039**
Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT) (p=0,0160)						
1	9/79 (11,4)	NE [NE; NE]	3/55 (5,5)	NE [NE; NE]	2,11 [0,57; 7,81] 0,2621	0,2511
> 1	9/100 (9,0)	NE [NE; NE]	17/68 (25,0)	NE [22,44; NE]	0,32 [0,14; 0,72) 0,0058	**0,0036**
Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16)) (p=0,0148)						
Mindestens eine	2/42 (4,8)	NE [NE; NE]	10/31 (32,3)	NE [19,19; NE]	0,13 [0,03; 0,59] 0,0083	**0,0018**
Keine	13/114 (11,4)	NE [NE; NE]	8/77 (10,4)	NE [NE; NE]	1,06 [0,44; 2,56] 0,8978	0,8971

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd 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; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + 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 „Geschlecht“ festgestellt (Tabelle 4-130). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Weiblich“ (Geschlecht) gleichgerichtet zur Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Männlich“ (Geschlecht) 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 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 „Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT)“ festgestellt (Tabelle 4-130). Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in der Merkmalsgruppe „Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT)“ Ausprägung „1“ 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 „Dyspnoe“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Zytogenetische Abnormalität“ festgestellt (Tabelle 4-130). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Mindestens eine“ (Zytogenetische Abnormalität) gleichgerichtet zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Keine“ (Zytogenetische Abnormalität) liegt entgegengesetzt zur 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: Schmerzen nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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=0,0089)						
Westliche Länder	23/97 (23,7)	NE [NE; NE]	19/55 (34,5)	NE [19,38; NE]	0,62 [0,34; 1,14] 0,1260	0,1226
Andere Länder	32/82 (39,0)	23,36 [17,77; NE]	15/68 (22,1)	NE [NE; NE]	1,94 [1,05; 3,58] 0,0351	**0,0319**
Vorherige Therapie mit IMiD (p=0,0088)						
Ja	19/81 (23,5)	NE [23,36; NE]	21/62 (33,9)	NE [20,47; NE]	0,58 [0,31; 1,09] 0,0901	0,0863
Nein	36/98 (36,7)	24,44 [17,77;24,44]	13/61 (21,3)	NE [NE; NE]	1,88 [0,99; 3,55) 0,0530	**0,0492**

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd 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; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + 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 „Region (regulatorisch)“ festgestellt (Tabelle 4-130). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Westliche Ländern“ (Region (regulatorisch)) entgegengesetzt zur Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Andere Länder“ (Region (regulatorisch)) ist gleichgerichtet zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht 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 „Schmerzen“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Vorherige Therapie mit IMiD“ festgestellt (Tabelle 4-130).). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Ja“ (Vorherige Therapie mit IMiD) entgegengesetzt zur Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Nein“ (Vorherige Therapie mit IMiD) liegt gleichgerichtet zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-128: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Krankheitssymptome nach EORTC QLQ-MY20

Subgruppe	**IKd**		**Kd**		**IKd vs. Kd**	
	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 Therapie mit IMiD (p=0,0260)						
Ja	21/81 (25,9)	NE [NE; NE]	20/62 (32,3)	NE [22,21; NE]	0,72 [0,39; 1,32] 0,2866	0,2843
Nein	37/98 (37,8)	23,23 [20,30; NE]	13/61 (21,3)	NE [NE; NE]	1,93 [1,02; 3,63] 0,0418	**0,0383**

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd 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; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + 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 „Krankheitssymptome“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Vorherige Therapie mit IMiD“ festgestellt (Tabelle 4-128). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Ja“ (Vorherige Therapie mit IMiD) entgegengesetzt zur

Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Nein“ (Vorherige Therapie mit IMiD) liegt gleichgerichtet zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-129: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Physisches Empfinden nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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=0,0115)						
Westliche Länder	14/97 (14,4)	NE [NE; NE]	16/55 (29,1)	23,13 [21,68; NE]	0,45 [0,22; 0,92] 0,0284	**0,0244**
Andere Länder	24/82 (29,3)	24,44 [21,42; NE]	13/68 (19,1)	NE [NE; NE]	1,57 (0,80; 3,09) 0,1906	0,1868
Krankheitsstadium bei Studieneintritt (ISS) p=(0,0159)						
I	18/89 (20,2)	NE [24,44; NE]	15/71 (21,1)	NE [23,13; NE]	0,93 [0,47; 1,84] 0,8246	0,8253
II	10/63 (15,9)	NE [NE; NE]	11/31 (35,5)	22,14 [14,46; NE]	0,33 [0,14; 0,79] 0,0125	**0,0088**
III	10/26 (38,5)	NE [3,78; NE]	3/20 (15,0)	NE [NE; NE]	3,06 [0,84; 11,15] 0,0900	0,0745

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd 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; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + 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 „Physisches Empfinden“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Region (regulatorisch)“ festgestellt (Tabelle 4-129). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Westliche Länder“ (Region (regulatorisch)) gleichgerichtet zur Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Andere Länder“ (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 dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Physisches Empfinden“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Krankheitsstadium bei Studieneintritt (ISS)“ festgestellt (Tabelle 4-129). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „I“ (Krankheitsstadium bei Studieneintritt (ISS)) gleichgerichtet zur Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „II“ (Krankheitsstadium bei Studieneintritt (ISS)) liegt gleichgerichtet zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „III“ (Krankheitsstadium bei Studieneintritt (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 4-130: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Rollenfunktion nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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=0,0077)						
Westliche Länder	18/97 (18,6)	NE [NE; NE]	17/55 (30,9)	NE [22,14; NE]	0,54 [0,28; 1,06] 0,0717	0,0675
Andere Länder	25/82 (30,5)	NE [23,36; NE]	11/68 (16,2)	NE [NE; NE]	2,01 [0,99; 4,09] 0,0534	**0,0486**
Vorherige autologe Stammzelltransplantation (p=0,0406)						
Ja	29/116 (25,0)	NE [NE; NE]	11/69 (15,9)	NE [NE; NE]	1,71 [0,85; 3,43] 0,1297	0,1249
Nein	14/63 (22,2)	NE [23,36; NE]	17/54 (31,5)	NE [NE; NE]	0,61 [0,30; 1,24] 0,1703	0,1660
Vorherige Therapie mit IMiD (p=0,0157)						
Ja	16/81 (19,8)	NE [23,36; NE]	19/62 (30,6)	NE [22,14; NE]	0,58 [0,30; 1,13] 0,1086	0,1043
Nein	27/98 (27,6)	NE [NE; NE]	9/61 (14,8)	NE [NE; NE]	1,98 [0,93; 4,21] 0,0761	0,0706
Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitor und IMiD (p=0,0132)						
Ja	2/23 (8,7)	23,36 [23,36; NE]	7/17 (41,2)	22,14 [2,89; NE]	0,09 [0,01; 0,71] 0,0226	**0,0039**
Nein	41/156 (26,3)	NE [NE; NE]	21/106 (19,8)	NE [NE; NE]	1,34 [0,79; 2,27] 0,2756	0,2738

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd 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; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + 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 „Rollenfunktion“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Region (regulatorisch)“ festgestellt (Tabelle 4-130). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Westliche Länder“ (Region (regulatorisch)) entgegengesetzt zur Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Andere Länder“ (Region (regulatorisch)) liegt gleichgerichtet zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht 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 „Rollenfunktion“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Vorherige autologe Stammzelltransplantation“ festgestellt (Tabelle 4-130). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Ja“ (Vorherige autologe Stammzelltransplantation) gleichgerichtet zur Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Nein“ (Vorherige autologe Stammzelltransplantation) liegt entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht ebenfalls 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 „Rollenfunktion“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Vorherige Therapie mit IMiD“ festgestellt (Tabelle 4-130). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Ja“ (Vorherige Therapie mit IMiD) entgegengesetzt zur Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Nein“ (Vorherige Therapie mit IMiD) liegt gleichgerichtet zur Effektrichtung 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 „Rollenfunktion“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Vorherige Therapie mit

Proteasom-Inhibitor und IMiD“ festgestellt (Tabelle 4-130). Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in der Merkmalsgruppe „Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitor und IMiD“ 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 4-131: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Soziale Funktion nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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=0,0258)						
1	16/79 (20,3)	NE [NE; NE]	13/55 (23,6)	NE [22,47; NE]	0,87 [0,42; 1,80] 0,69847	0,6981
>1	28/100 (28,0)	NE [22,60; NE]	7/68 (10,3)	NE [NE; NE]	2,98 [1,30; 6,83] 0,0097	**0,0066**
Vorherige Therapie mit IMiD (p=0,0177)						
Ja	20/81 (24,7)	NE [22,60; NE]	16/62 (25,8)	NE [22,14; NE]	0,94 [0,49; 1,82] 0,8594	0,8594
Nein	24/98 (24,5)	NE [NE; NE]	4/61 (6,6)	NE [NE; NE]	4,12 [1,43; 11,86] 0,0088	**0,0044**
Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitor und IMiD (p=0,0256)						
Ja	2/23 (8,7)	NE [NE; NE]	5/17 (29,4)	NE [15,94; NE]	0,30 [0,06; 1,58] 0,1564	0,1341
Nein	42/156 (26,9)	NE [NE; NE]	15/106 (14,2)	NE [NE; NE]	2,03 [1,13; 3,66] 0,0185	**0,0161**

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd 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; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + 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 „Soziale Funktion“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT)“ festgestellt (Tabelle 4-1301). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „1“ (Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT)) entgegengesetzt zur Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „>1“ (Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT)) liegt gleichgerichtet zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht 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 „Soziale Funktion“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Vorherige Therapie mit IMiD“ festgestellt (Tabelle 4-1301). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Ja“ (Vorherige Therapie mit IMiD) entgegengesetzt zur Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Nein“ (Vorherige Therapie mit IMiD) liegt gleichgerichtet zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht 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 „Soziale Funktion“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Vorherige Therapie mit Proteasom Inhibitor und IMiD“ festgestellt (Tabelle 4-1301). Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in der Merkmalsgruppe „Vorherige Therapie mit Proteasom Inhibitor und IMiD“ 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 4-132: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Zukunftsperspektive nach EORTC QLQ-MY20

Subgruppe	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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=0,0248)						
Westliche Länder	41/97 (42,3)	NE [18,53;NE]	24/55 (43,6)	24,05 [10,19;24,05]	0,91 [0,55; 1,51] 0,7137	0,7136
Andere Länder	37/82 (45,1)	19,84 [15,70; NE]	18/68 (26,5)	26,35 [24,02; NE]	2,14 (1,20; 3,81) 0,0095	**0,0079**

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd 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; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + 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 „Zukunftsperspektive“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Region (regulatorisch)“ festgestellt (Tabelle 4-12932). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Westliche Länder“ (Region (regulatorisch)) entgegengesetzt zur Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Andere Länder“ (Region (regulatorisch)) liegt gleichgerichtet zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-133: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: Körperbild nach EORTC QLQ-MY20

Subgruppe	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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=0,0489)						
Ja	9/116 (7,8)	NE [NE; NE]	8/69 (11,6)	NE [NE; NE]	0,66 [0,25; 1,70] 0,3878	0,3844
Nein	13/63 (20,6)	NE [NE; NE]	4/54 (7,4)	NE [NE; NE]	2,86 (0,93; 8,77) 0,0662	0,0545
Vorherige Therapie mit IMiD p=(0,0422)						
Ja	3/81 (3,7)	NE [NE; NE]	6/62 (9,7)	NE [NE; NE]	0,37 [0,09; 1,47] 0,1573	0,1405
Nein	19/98 (19,4)	NE [NE; NE]	6/61 (9,8)	NE [NE; NE]	2,07 [0,83; 5,19] 0,1201	0,1121

Datenschnitt: 07.02.2020

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 (IKd/Kd, 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 IKd 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; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Kd: Carfilzomib + 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 „Körperbild“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Vorherige autologe Stammzelltransplantation“ festgestellt (Tabelle 4-129). Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in der Merkmalsgruppe „Vorherige autologe Stammzelltransplantation“ Ausprägung „Ja“ 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-MY20 in der Domäne „Körperbild“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Vorherige Therapie mit IMiD“ festgestellt (Tabelle 4-129). Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in der Merkmalsgruppe „Vorherige Therapie mit IMiD“ 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.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalyse für die Endpunkte für Sicherheit und Verträglichkeit

Tabelle 4-134: Ergebnis der Interaktionstests für Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit

Endpunkte / Subgruppen	Sicherheit und Verträglichkeit			
	Jegliche UE	**Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3**	**Schwerwiegende UE**	**UE, die zum Therapieabbruch führen**
Alter	0,4516	0,3079	0,8317	0,3794
Geschlecht	0,1476	0,2270	0,9767	0,2523
Abstammung	0,9617	0,4669	0,5481	0,2217
Region (geographisch)	0,4527	0,3349	0,6484	0,6756
Region (regulatorisch)	0,7111	0,6769	0,3595	0,5302
Baseline ECOG-PS	0,8417	0,8977	0,3619	0,9883
Krankheitsstadium bei Studieneintritt (ISS)	**0,0209**	0,8079	0,3124	0,4258
Krankheitsstadium bei Studieneintritt (R-ISS)	0,6821	0,7179	0,6536	0,9998
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,4876	0,0882	**0,0361**	0,7210
Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))	**0,0087**	**0,0269**	0,9666	0,9189
Typ des Multiplen Myeloms bei Studieneintritt	0,1689	0,6383	0,8719	0,8175
Vorherige autologe Stammzelltransplantation	**0,0320**	0,1571	0,8132	0,1955
Baseline Kreatinin Clearance (Baseline eGFR (MDRD))	0,8698	0,1876	0,1026	**0,0392**
Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitor	0,7414	0,5663	0,8336	0,9552
Vorherige Therapie mit IMiD	0,4181	0,2800	0,5521	0,2042
Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitor und IMiD	0,6742	0,4041	0,9287	0,2584

Datenschnitt: 07.02.2020

a: Interaktions-p-Wert aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Subgruppenzugehörigkeit und der Interaktion Behandlung x Subgruppenzugehörigkeit.

Abkürzung: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance status, eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate), IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff ; ISS: International Staging System; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease, R-ISS: Revised International Staging System; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: Sanofi 2021a

Tabelle 4-135: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit

Subgruppe	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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						
Krankheitsstadium bei Studieneintritt (ISS) (p=0,0209)						
I	85/89 (95,5)	0,23 [0,16; 0,42]	68/70 (97,1)	0,36 [0,23; 0,53]	0,99 [0,72; 1,37] 0,9572	0,9572
II	62/63 (98,4)	0,13 [0,10; 0,20]	29/31 (93,5)	0,62 [0,33; 1,02]	2,01 [1,28; 3,16] 0,0026	**0,0021**
III	24/24 (100,0)	0,16 [0,07; 0,39]	19/20 (95,0)	0,46 [0,20; 0,82]	1,53 [0,83; 2,80] 0,1717	0,1687
Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16)) (p=0,0087)						
Mindestens eine	42/42 (100,0)	0,15 [0,10; 0,16]	28/30 (93,3)	0,38 [0,20; 0,92]	2,01 [1,23; 3,28] 0,0052	**0,0045**
Keine	108/113 (95,6)	0,26 [0,13; 0,39]	77/77 (100,0)	0,49 [0,33; 0,62]	0,98 [0,73; 1,32] 0,9146	0,9147
Vorherige autologe Stammzelltransplantation (p=0,0320)						
Ja	112/115 (97,4)	0,16 [0,10; 0,20]	64/68 (94,1)	0,51 [0,30; 0,62]	1,56 [1,14; 2,12] 0,0049	**0,0046**
Nein	60/62 (96,8)	0,26 [0,16; 0,49]	53/54 (98,1)	0,36 [0,23; 0,59]	0,92 [0,63; 1,34] 0,6573	0,6583
Schwere UE (Grad ≥ 3)						
Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16)) (p=0,0269)						

Mindestens eine	36/42 (85,7)	4,26 [1,84; 5,95]	19/30 (63,3)	10,20 [3,94; NE]	1,87 [1,07; 3,27] 0,0288	**0,0264**
Keine	86/113 (76,1)	7,13 [5,03; 9,30]	59/77 (76,6)	4,93 [3,29; 7,52]	0,91 [0,66; 1,27] 0,5952	0,5950
Schwerwiegende UE						
Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT) (p=0,0361)						
1	48/78 (61,5)	10,32 [6,77; 17,31]	26/54 (48,1)	NE [12,81; NE]	1,60 [0,99; 2,57] 0,0553	0,0531
> 1	57/99 (57,6)	12,95 [9,00; NE]	44/68 (64,7)	7,69 [5,52; 14,10]	0,82 [0,55; 1,22] 0,3273	0,3265
UE, die zum Therapieabbruch führen						
Baseline Kreatinin Clearance (Baseline eGFR (MDRD)) (p=0,0392)						
≥ 60 mL/min/1,73m^2	12/120 (10,0)	NE [NE, NE]	9/92 (9,8)	NE [NE, NE]	1,06 [0,45; 2,52] 0,8900	0,8895
< 60 mL/min/1,73m^2	3/43 (7,0)	NE [NE, NE]	5/18 (27,8)	NE [7,85; NE]	0,20 [0,05; 0,83] 0,0268	**0,0138**

Datenschnitt: 07.02.2020

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis

b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (Sicherheitsanalyseset)

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: Hazard Ratio (IKd/Kd, inkl. 95 %-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IKd an.

e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.

Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate); HR: Hazard Ratio; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; ISS: International Staging System; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); R-ISS: Revised International Staging System; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: Sanofi 2021a

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten des ersten jeglichen UE wurde ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. der Subgruppenmerkmale „ISS-Stadium bei Studieneintritt“, „Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))“ und „vorherige autologe Stammzelltransplantation“ festgestellt (Tabelle 4-135). Hinsichtlich des Merkmals „ISS-Stadium bei Studieneintritt“ liegt der Effekt für Patienten in den Merkmalsausprägungen „I“ entgegensetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und ist in den Merkmalsausprägungen „II“ und „III“ gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation, erreicht aber nur für die Merkmalsausprägung „II“ das Signifikanzniveau von 0,05. Hinsichtlich des

Merkmals „Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16)“ ist der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägungen „Mindestens eine“ gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation erreicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt der Merkmalsausprägung „Keine“ liegt entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Hinsichtlich des Merkmals „Vorherige autologe Stammzelltransplantation“ ist der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägungen „Ja“ (Vorherige autologe Stammzellentransplantation) gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und liegt in der Merkmalsausprärung „Nein“ (Vorherige autologe Stammzellentransplantation) entgegengesetzt zur Gesamtpopulation. Er erreicht nur für die Merkmalsausprägung „Ja“ das Signifikanzniveau von 0,05. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation.

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (Grad ≥ 3) 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 4-83). Hinsichtlich dieses Subgruppenmerkmals 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 Patienten in der Merkmalsausprägung „keine“ liegt entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht nicht 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. der Subgruppenmerkmale „Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT)“ festgestellt (Tabelle 4-135). Hinsichtlich dieses Subgruppenmerkmals ist der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „1“ (Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT)) gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation. Für die Merkmalsausprägung „> 1“ (Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT)) liegt der Effekt entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation. Für keine der beiden Merkmalsausprägungen wird das Signifikanzniveau von 0,05 erreicht.

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das zum Therapieabbruch führte, wurde ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Baseline Kreatinin Clearance“ festgestellt (Tabelle 4-135). Der Effekt liegt für Patienten in der Merkmalsausprägung „≥ 60 mL/min/1,73m^2“ (Baseline Kreatinin Clearance) entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und ist für die Merkmalsausprägung „< 60 mL/min/1,73m^2“ (Baseline Kreatinin Clearance) gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht für diese Merkmalsausprägung zudem 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 ≥ 0,05) sind ebenfalls Anhang 4-G zu entnehmen.

Tabelle 4-136: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC und PT (Subgruppen: Alter bis Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (ISS))

Subgruppen / Endpunkt	Alter	Anzahl der vorherigen Therapielinien	Geschlecht	Abstammung	Region (geographisch)	Region (regulatorisch)	Baseline ECOG-PS	Krankheitsstadium bei Studieneintritt (ISS)
	Jegliche UE							
Thrombozytopenie	0,8780	**0,0106**	0,2648	0,9932	0,9886	0,9918	0,6819	0,9938
Infusionsreaktionen	0,4670	0,1980	0,7327	0,8771	0,9817	0,4073	0,9855	0,5412
Bronchitis	**0,0355**	0,3285	0,5278	0.8374	0,9999	0,4000	0,3160	0,4670
Infektion der oberen Atemwege	0,9312	0,1109	0,2744	0,5508	0,5960	0,1148	0,1978	0,4475
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,3419	0,9914	0,1201	0,2762	0,2352	0,9003	0,8016	0,9483
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0,4831	0,5096	0,4260	0,7864	0,5526	0,4703	0,9850	0,5541
	Schwere UE (Grad 3-4)							
Thrombozytopenie	0,5522	0,9887	0,2533	0,9933	0,9886	0,9926	0,9918	0,8115
	Schwerwiegende UE							
Keine SOC und PT mit signifikantem Ergebnis der Hauptanalyse								

Datenschnitt: 07.02.2020

a: Interaktions-p-Wert aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Subgruppenzugehörigkeit und der Interaktion Behandlung x Subgruppenzugehörigkeit.

Abkürzungen: ISS: International Staging System; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance status; PT: Preferred Term; R-ISS: Revised International Staging System; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: Sanofi 2021a

Tabelle 4-137: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC und PT (Subgruppen: Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (R-ISS) bis vorherige Behandlung mit Proteasom-Inhibitor und IMiD)

Subgruppen / Endpunkt	Krankheitsstadium bei Studieneintritt (R-ISS)	Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;15))	MM Typ bei Studieneintritt	Vorherige autologe Stammzell-transplantation	Baseline Kreatinin Clearance (Baseline eGFR (MDRD))	Vorherige Behandlung mit Proteasom-Inhibitor	Vorherige Behandlung mit IMiD	Vorherige Behandlung mit Proteasom-Inhibitor und IMiD
	Jegliche UE							
Thrombozytopenie	0,9999	0,9810	0,7412	0,7559	0,9928	0,4167	0,2228	0,4665
Infusionsreaktionen	0,5255	0,9846	0,4392	0,0670	0,4545	0,8293	0,4814	0,3872
Bronchitis	0,3905	0,1655	0,9078	0,9383	0,9062	0,1641	0,8386	0,1539
Infektion der oberen Atemwege	0,9995	**0,0321**	0,2415	0,6924	0,5988	0,5815	0,8284	0,3680
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,2631	0,0800	0,5426	**0,0058**	0,8067	0,4196	0,2634	0,2314
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0,9999	0,7887	0,0832	**0,0316**	0,9808	0,7560	0,5661	0,9382
	Schwere UE (Grad 3-4)							
Thrombozytopenie	0,9994	0,9703	0,7026	0,7382	0,9913	0,8758	0,0929	0,9208
	Schwerwiegende UE							
Keine SOC und PT mit signifikantem Ergebnis der Hauptanalyse								

Datenschnitt: 07.02.2020

a: Interaktions-p-Wert aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Subgruppenzugehörigkeit und der Interaktion Behandlung x Subgruppenzugehörigkeit.

Subgruppen / Endpunkt	Krankheitsstadium bei Studieneintritt (R-ISS)	Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;15))	MM Typ bei Studieneintritt	Vorherige autologe Stammzell-transplantation	Baseline Kreatinin Clearance (Baseline eGFR (MDRD))	Vorherige Behandlung mit Proteasom-Inhibitor	Vorherige Behandlung mit IMiD	Vorherige Behandlung mit Proteasom-Inhibitor und IMiD
Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate); IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MM: Multiples Myelom; PT: Preferred Term; R-ISS: Revised International Staging System; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Sanofi 2021a								

Tabelle 4-138: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC und PT

Subgruppe	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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						
Verletzungen; Vergiftungen und Komplikationen						
Vorherige autologe Stammzelltransplantation (p=0,058)						
Ja	77/115 (67,0)	0,30 [0,16; 7,20]	13/68 (19,1)	NE [NE, NE]	5,56 [3,08; 10,05] <0,001	< **0,0001**
Nein	34/62 (54,8)	8,51 [2,14; NE]	19/54 (35,2)	NE [22,34; NE]	1,96 [1,12; 3,44] 0,0189	**0,0168**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
Vorherige autologe Stammzelltransplantation (p=0,0316)						
Ja	27/115 (23,5)	NE [NE; NE]	12/68 (17,6)	N [NE; NE]	1,35 [0,68; 2,66] 0,3919	0,3901
Nein	22/62 (35,5)	NE [14,82; NE]	4/54 (7,4)	NE [NE; NE]	5,50 [1,89; 15,98] 0,0017	**0,0004**
PT						
Thrombozytopenie						
Anzahl vorherige Therapielinien (IRT) (p=0,0106)						
1	4/78 (5,1)	NE [NE; NE]	1/54 (1,9)	NE [NE; NE]	2,89 [0,32; 25,90] 0,3419	0,3193
> 1	1/99 (1,0)	NE [NE; NE]	11/68 (16,2)	NE [NE; NE]	0,06 [0,01; 0,45] 0,0066	**0,0002**
Bronchitis						
Alter (IRT) (p=0,0355)						
< 65 Jahre	18/87 (20,7)	NE [NE, NE]	12/65 (18,5)	NE [NE, NE]	1,12 [0,54; 2,33] 0,7571	0,7569
≥ 65 Jahre	22/90 (24,4)	NE [NE; NE]	3/57 (5,3)	NE [NE; NE]	5,12 [1,53; 17,11]	**0,0031**

Subgruppe	IKd		Kd		IKd vs. Kd	
	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]
					0,0080	
Infektion der oberen Atemwege						
Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16) (p=0,0321)						
Mindestens eine	16/42 (38,1)	NE [13,24; NE]	2/30 (6,7)	NE [NE; NE]	6,95 [1,60; 30,25] 0,0098	**0,0027**
Keine	41/113 (36,3)	NE [NE; NE]	23/77 (29,9)	NE [NE; NE]	1,23 [0,74; 2,05] 0,4234	0,4225
Schwere UE (Grad 3-4)						
Keine relevanten Subgruppeneffekte bei SOC und PT mit signifikantem Ergebnis der Hauptanalyse						
Schwerwiegende UE						
Keine relevanten Subgruppeneffekte bei SOC und PT mit signifikantem Ergebnis der Hauptanalyse						

Datenschnitt: 07.02.2020

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis

b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (Sicherheitsanalyseset)

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: Hazard Ratio (IKd/Kd, inkl. 95 %-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IKd an.

e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; IKd: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); 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) in der SOC Verletzungen; Vergiftungen und Komplikationen bzgl. des Subgruppenmerkmals „Vorherige autologe Stammzelltransplantation“ festgestellt (Tabelle 4-138). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in den Merkmalsausprägungen „ja“ sowie „nein“ gleichgerichtet zum Effekt in der Gesamtpopulation und erreicht in beiden Merkmalsausprägungen das Signifikanzniveau von 0,05.

Weiterhin wurde ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bei der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes bzgl. des Subgruppenmerkmals „Vorherige autologe Stammzelltransplantation“ festgestellt (Tabelle 4-138). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in den Merkmalsausprägungen „ja“ sowie „nein“

gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht in der Merkmalsausprägung „nein“ das Signifikanzniveau von 0,05.

In der Subgruppenanalyse mit Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bei der PT Thrombozytopenie bzgl. des Subgruppenmerkmals „Anzahl vorherige Therapielinien (IRT)“ liegt der Effekt für die Merkmalsausprägung „1“ (Anzahl vorherige Therapielinien (IRT)) entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für Patienten mit der Merkmalsausprägung „> 1“ (Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT)) ist gleichgerichtet zum Effekt in der Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05 (Tabelle 4-138).

In der PT Bronchitis wurde ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Alter (IRT)“ festgestellt (Tabelle 4-138). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in den Merkmalsausprägungen „< 65“ sowie „≥ 65“ gleichgerichtet zum Effekt in der Gesamtpopulation und erreicht in der Merkmalsausprägung „≥ 65“ das Signifikanzniveau von 0,05.

In der PT Infektion der oberen Atemwege 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 4-138). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in den Merkmalsausprägungen „Mindestens eine“ sowie „Keine“ gleichgerichtet zum Effekt in der Gesamtpopulation und erreicht in der Merkmalsausprägung „Mindestens eine“ 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 ≥ 0,05) sind ebenfalls Anhang 4-G zu entnehmen.

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 4-139: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	**Verfügbare Quellen**		
	Studienberichte **(ja/nein [Zitat])**	**Registereinträge** **(ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen** **(ja/nein [Zitat])**
IKEMA	ja (Sanofi 2020a)	ja (ClinicalTrialsGov 2020; EU-CTR 2017; WHO ICTRP 2020	nein

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 4-140: 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 4-141: 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 4-142: 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 4-143: 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 4-144: 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.

4.3.2.2.2 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 4-145: 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 4-146: 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 4-147: 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 4-148: 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 4-149: 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 4-150: 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 Carfilzomib und Dexamethason ist gemäß Fachinformation indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit MM, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben (Sanofi 2021b). Als zVT für Isatuximab im oben genannten Anwendungsgebiet wurden vom G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs die folgenden Kombinationstherapien festgelegt (G-BA 2020):

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin *oder*
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason *oder*
- Lenalidomid 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

Zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens von Isatuximab im Anwendungsgebiet liegt mit der Studie IKEMA eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie vor. In dieser Zulassungsstudie werden Wirksamkeit und Verträglichkeit der Dreifachkombination Isatuximab mit Carfilzomib und Dexamethason gegenüber der Zweifachkombination Carfilzomib und Dexamethason in erwachsenen Patienten mit einer dokumentierten Diagnose eines MM mit Nachweis einer messbaren Krankheit nach mindestens einer vorangegangenen Therapie verglichen. Der aktive Kontrollarm der Studie, Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason, erfüllt die Voraussetzungen für die durch den G-BA im Beratungsgespräch am 13. Juli 2020 festgesetzten zVT. Damit liegt für Isatuximab im vorliegenden Anwendungsgebiet für den Nachweis des Zusatznutzen von Isatuximab gegenüber der zVT eine hochwertige direktvergleichende, randomisierte, aktivkontrollierte Studie vor.

Nachfolgend wird die Aussagekraft der Nachweise des Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason dargelegt.

Die Studie IKEMA entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib. 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 die a priori definierte Zwischenanalyse der IKEMA-Studie mit Datenschnitt vom 07. Februar 2020 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 in der Primäranalyse durch ein IRC erfolgte. In Falle von PFS 2 war der Endpunkterheber (Prüfarzt) unverblindet. Jedoch kann eine Einflussnahme des Arztes auf das Ergebnis aufgrund der Kenntnisse über die Behandlung ausgeschlossen werden, da die Bewertung der Progression, der ersten Komponente des Endpunkts PFS, anhand derselben objektiven und klar definierten IMWG-Kriterien stattfand. 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 % in der ITT-Population sowie bei den Patienten, die noch zu diesem Zeitpunkt unter Behandlung waren. 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, wenn sich grundsätzlich gleichgerichtete Ergebnisse zeigen.

Für die Endpunkte SUE, UE, die zum Therapieabbruch führen, UE mit CTCAE Grad ≥ 3 zeigte sich ein niedriges Verzerrungspotenzial, 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 IKEMA 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 IKEMA 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 Carfilzomib und Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung des MM bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, 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 Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des MM bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, erfolgt auf Basis der randomisierten, offenen, multizentrischen Phase-III-Studie IKEMA. Da die Studie IKEMA Isatuximab in der Dreifachkombination mit Carfilzomib und Dexamethason gegenüber der Zweifachkombination

Carfilzomib 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 Carfilzomib und Dexamethason in allen patientenrelevanten Zusatznutzenkategorien – Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit – betrachtet.

Zur Ableitung des Zusatznutzens der Dreifachkombination Isatuximab, Carfilzomib und Dexamethason liegt für die Kategorie Mortalität der patientenrelevante Endpunkt OS vor. Zur Ableitung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität werden zum einen der primäre Studienendpunkt der Studie IKEMA, 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. Neben einer Linderung dieser Ängste ist für Patienten mit MM vor allem die krankheitsfreie Zeit bis hin zu einer nicht mehr nachzuweisenden Erkrankung im Sinne der MRD-Negativität von Bedeutung. Darüber hinaus ist PFS als primärer Studienendpunkt der IKEMA 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 Carfilzomib und Dexamethason gegenüber der Zweifachkombination Carfilzomib und Dexamethason werden die Endpunkte zur Verträglichkeit entsprechend ihrer Relevanz gewichtet betrachtet. Da die Gesamtbeobachtungszeiten für die Verträglichkeitsendpunkte zwischen den einzelnen Therapiearmen der IKEMA-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 4-151: Ausmaß des Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason vs. Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason auf Endpunktebene

	Effektschätzer [95 %-KI] / mediane Zeit bis zum Ereignis Isatuximab + Carfilzomib und Dexamethason vs. zVT / Ergebnissicherheit	**Ableitung des Ausmaßes**
Mortalität		
OS	HR=0,88 [0,52; 1,50] Median nicht erreicht Ergebnissicherheit: Hinweis	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Morbidität		
PFS (IRC)	HR=0,53 [0,36; 0,79] Median nicht erreicht vs.19,15 Monate Ergebnissicherheit: Hinweis	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
TTP	HR=0,50 [0,32; 0,76] Median nicht erreicht vs. 20,27 Monate Ergebnissicherheit: Hinweis	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich

	Effektschätzer [95 %-KI] / mediane Zeit bis zum Ereignis Isatuximab + Carfilzomib und Dexamethason vs. zVT / Ergebnissicherheit	**Ableitung des Ausmaßes**
MRD-Negativitätsrate (Anteil Patienten mit negativem MRD-Status) nach IRC	RR=2,27 [1,37; 3,77] Ergebnissicherheit: Hinweis	Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich
MRD-Negativitätsrate (Anteil Patienten mit negativem MRD-Status) bei Patienten mit sehr gutem partiellem Ansprechen (VGPR) oder besser nach IRC	RR=2,00 [1,20; 3,33] Ergebnissicherheit: Hinweis	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
MRD-Negativitätsrate (Anteil Patienten mit negativem MRD-Status) bei Patienten mit sehr gutem partiellem Ansprechen (VGPR) nach IRC	RR=9,78 [1,33; 72,01] Ergebnissicherheit: Hinweis	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
EORTC QLQ-C30		
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung (MCID ≥ 10 Punkte)		
Übelkeit und Erbrechen	HR=2,73 [1,11; 6,71] Median nicht erreicht Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30		
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung (MCID ≥ 10 Punkte)		
Soziale Funktion	HR=1,60 [1,10; 2,33] 20,73 Monate vs. Median nicht erreicht Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen mit Ausmaß gering
Verträglichkeit		
Jegliche UE	HR=1,30 [1,02; 1,66] 0,20 vs. 0,43 Monate Ergebnissicherheit: Hinweis	Kein Zusatznutzen
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	HR=1,22 [0,93; 1,62] 5,62 vs. 6,57 Monate Ergebnissicherheit: Hinweis	Kein Zusatznutzen

	Effektschätzer [95 %-KI] / mediane Zeit bis zum Ereignis Isatuximab + Carfilzomib und Dexamethason vs. zVT / Ergebnissicherheit	**Ableitung des Ausmaßes**
SUE	HR=1,08 [0,80; 1,47] 12,55 vs. 13,83 Monate Ergebnissicherheit: Hinweis	Kein Zusatznutzen
UE, die zum Therapieabbruch führen	HR=0,57 [0,28; 1,14] 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; HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important DifferenceN: Anzahl der Patienten; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben); RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TTP: Progressionsfreie Zeit; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; VGPR: Sehr Gutes Partielles Ansprechen (very good partial response); 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 MM, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, zum Datenschnitt vom 07. Februar 2020 eine positive Tendenz zugunsten von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason. Die geschätzte HR von 0,88 (95 %-KI [0,52; 1,50]) entspricht einer Reduktion des Risikos zu versterben um 12 % unter der Dreifachkombination im Vergleich zur Zweifachkombination. Dabei gilt es zu beachten, dass eine Zwischenanalyse für OS in der IKEMA-Studie nicht a priori geplant war, sondern erst drei Jahre nach der primären PFS-Analyse durchgeführt werden sollte. Dennoch weisen die vorliegenden Ergebnisse auf eine Tendenz zugunsten der Dreifachkombination hinsichtlich des Gesamtüberlebens hin. Der vorliegende Datenschnitt vom 07. Februar 2020 wurde durch das Erreichen der notwendigen Anzahl von 103 PFS-Ereignissen bestimmt. Zu diesem Datenschnitt wurde angesichts der hohen Wirksamkeit beider Vergleichstherapien hinsichtlich des Gesamtüberlebens in keinem der beiden Studienarme der Median erreicht. Zusammenfassend

ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** aufgrund der positiven Tendenz und unterstützenden Subgruppenanalysen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

In der Primäranalyse des Endpunkts PFS auf Basis des IRC der IKEMA-Studie zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für eine Progression oder Tod um 40 % zugunsten von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (HR = 0,53; 95 %-KI [0,36; 0,79]). Das mediane PFS betrug dabei im Kd-Arm 19,15 Monate während der Median im IKd-Arm noch nicht erreicht war. Zudem konnte ein statistisch signifikanter und patientenrelevanter Vorteil für die Dreifachkombination in der TTP gezeigt werden (HR = 0,50; 95 %-KI [0,32; 0,76]). Übereinstimmend mit dem Endpunkt PFS wurde die mediane TTP im IKd-Arm der Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht; im Kd-Arm betrug sie dagegen 20,27 Monate. 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 für den patientenrelevanten Endpunkt PFS somit eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und damit auch gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

MRD-Negativitätsrate

Für die Ableitung des Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason zeigt sich eine statistisch signifikante und patientenrelevante Erhöhung der MRD-Negativitätsrate nach IRC (IKd: 29,6 % vs. Kd: 13,0 %; RR = 2,27; 95 %-KI [1,37; 3,77]). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der Primäranalyse: MRD-Negativitätsrate bei Patienten mit VGPR oder besser nach IRC (IKd: 40,8 % vs. Kd: 20,3 %; RR = 2,00; 95 %-KI [1,20; 3,33]) und MRD-Negativitätsrate bei Patienten mit VGPR nach IRC (IKd: 28,8 % vs. Kd: 2,9 %; RR = 9,78; 95 %-KI [1,33; 72,01]). Die entsprechenden Fachgesellschaften sind der übereinstimmenden Meinung, dass die MRD-Negativitätsrate ein immer wichtigeres Therapieziel darstellt. Dies ergibt sich daraus, dass eine frühe und tiefe Remission oft mit einer schnellen Schmerzreduktion und somit ggf. einer besseren Lebensqualität einhergeht, was für die Patienten von sehr hoher Relevanz ist. Auch in fortgeschrittenen Therapielinien zeigen Studien, dass die MRD-Negativität mit einem höheren bzw. längeren PFS korreliert (G-BA 2021). Insgesamt zeigte sich für den patientenrelevanten Endpunkt MRD-Negativitätsrate somit eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und damit auch gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen

Für die Ableitung des Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason bezüglich der

Auswirkung der Behandlung auf die Krankheitssymptome (gemessen über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30) konnte ein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich der Beschleunigung der Verbesserung 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).

Beim EORTC QLQ-C30 verbesserte sich die Symptomatik Übelkeit und Erbrechen früher anhaltend bei Patienten unter Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason als bei Patienten unter Carfilzomib und Dexamethason (HR = 2,73, 95%-KI [1,11; 6,71]). Das heißt unter IKd trat eine anhaltende Verbesserung von Übelkeit und Erbrechen früher ein.

Für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik liegen mehrere Subgruppeneffekte vor, von denen einige zugunsten und einige zuungunsten von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ausfallen. Eine eindeutige Tendenz hinsichtlich der Subgruppenanalysen kann jedoch nicht festgestellt werden, so dass keine Ableitung eines Zusatznutzens erfolgen kann.

Insgesamt zeigte sich somit für einen patientenrelevanten Endpunkt des EORTC QLQ-C30 hinsichtlich Krankheitssymptomen eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie deutliche Verbesserung des therapierelevanten 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), konnte ein statistisch signifikantes und patientenrelevantes Ergebnis hinsichtlich der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nachgewiesen werden.

Bei Patienten unter Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason trat eine erstmalige Verbesserung in der Sozialen Funktion früher und häufiger auf als bei Patienten unter Carfilzomib und Dexamethason (HR = 1,60; 95 %-KI [1,10; 2,33]).

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen mehrere Subgruppeneffekte vor, von denen einige zugunsten und einige zuungunsten von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib 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.

In den aktuellen Nutzenbewertungsverfahren zum Multiplen Myelom wird der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität neben der Verlängerung der Überlebenszeit als ein herausragendes Therapieziel seitens der Fachgesellschaften anerkannt (G-BA 2021). Insgesamt zeigte sich in den einzelnen Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung oder Verbesserung in

der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein ausgeglichenes Bild sowohl mit positiven Tendenzen zugunsten der Dreifachkombination als auch mit positiven Tendenzen zugunsten der Zweifachkombination. Für den Endpunkt soziale Funktion in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität besteht daher insgesamt **ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die Ergebnisse zur Analyse der Verträglichkeit ergaben für die Kategorien mit der höchsten beigemessenen Patientenrelevanz, schwere UE mit CTCAE Grad ≥ 3, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führen, weder einen geringeren noch größeren Nutzen von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason. Die zusätzliche Betrachtung der jeglichen UE weist einen Nachteil für Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason auf (HR = 1,30; 95 %-KI [1,02; 1,66]). 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.

Es sind keine AESI aufgetreten, welche die Kriterien (Schwellenwerte) zur Darstellung erfüllen, weshalb diese nicht separat berichtet werden. Für schwere Thrombozytopenien in der Kategorie UE mit CTCAE Grad 3-4 nach PT ergab sich ein signifikanter Vorteil für Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (HR = 0,26; 95 %-KI [0,08; 0,83]). Zudem traten keine signifikanten Unterschiede in den UE mit CTCAE Grad 3-4 nach SOC und PT sowie in den SUE nach SOC und PT zuungunsten der Dreifachkombination auf. Der wesentliche Unterschied zwischen der Dreifachkombination und der Zweifachkombination ist ein höherer Anteil an jeglichen UE in den beiden SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes sowie in den PT Infusionsreaktionen, Bronchitis und Infektion der oberen Atemwege.

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 Carfilzomib und Dexamethason mit 8,5 % deutlich niedriger als unter Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason mit 13,9 %. In der dazugehörigen Ereigniszeitanalyse zeigt sich mit einer HR von 0,57 (95 %-KI [0,28; 1,14]) 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 und dem vergleichbaren Sicherheitsprofil zwischen der Dreifachkombination und der Zweifachkombination wird in der Gesamtbetrachtung der Kategorie Sicherheit und Verträglichkeit daher **kein Hinweis für einen geringeren oder größeren 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 beträchtlich verlängerten Zeit bis zur Progression, einem höheren Anteil an Patienten mit einem Therapieansprechen, dem erheblich höheren Anteil an Patienten mit einer MRD-Negativität, ein beträchtlicher Vorteil im Bereich Morbidität sowie einem geringen Vorteil bei der Verbesserung und ein vergleichbares Bild bei dem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ergibt sich in der Gesamtschau mit dem insgesamt vorhersehbaren, beherrschbaren sowie vergleichbaren Verträglichkeitsprofil für Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason gegenüber der zVT Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen, basierend auf den Ergebnissen des direkten Vergleichs mit Carfilzomib 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 4-152: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
SARCLISA® ist in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.	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 2005[17], Molenberghs 2010[18]). 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) (Burzykowski 2006[19]) 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

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

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 2006[20]) 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, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. 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 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*

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

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. Avet-Loiseau H., Lauwers-Cances V., Corre J. et al. 2017. *Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: Final Analysis of the IFM2009 Trial.* Blood 130 (Supplement 1), S. 435.
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 2020. *Multinational Clinical Study Comparing Isatuximab, Carfilzomib And Dexamethasone To Carfilzomib And Dexamethasone In Relapse And/Or Refractory Multiple Myeloma Patients (IKEMA)*. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03275285, 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., 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.

12. Dimopoulos M. A., Moreau P., Terpos E. et al. 2021. *Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†.* Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 32 (3), S. 309–322.
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) 2017. *Multinational Clinical Study Comparing Isatuximab,Carfilzomib And Dexamethasone To Carfilzomib And Dexamethasone In Relapse And/Or Refractory Multiple Myeloma Patients*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001940-37, 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: 17.02.2021.
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 Medicines Agency (EMA) 2018. *Guideline on the use of minimal residual disease as a 4 clinical endpoint in multiple myeloma studies*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/guideline-use-minimal-residual-disease-clinical-endpoint-multiple-myeloma-studies, abgerufen am: 17.04.2020.

22. 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.

23. 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.

24. Food and Drug Administration (FDA) 2020. *Hematologic Malignancies: Regulatory Considerations for Use of Minimal Residual Disease in Development of Drug and Biological Products for Treatment Guidance for Industry*. Verfügbar unter: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/hematologic-malignancies-regulatory-considerations-use-minimal-residual-disease-development-drug-and, abgerufen am: 17.04.2020.

25. 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.

26. 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.

27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. *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.

28. 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.

29. 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.

30. 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.

31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet: Kombinationstherapie Multiples Myelom).* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4063/2019-12-05_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-456_BAnz.pdf, abgerufen am: 23.03.2020.

32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-105*. Data on file.

33. 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: 11.02.2021.

34. 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.

35. 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.

36. 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.

37. 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.

38. 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.

39. 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.
40. 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.
41. 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: 04.02.2021.
42. 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.
43. Kumar S. K., Callander N. S., Alsina M. et al. 2020. *NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 1.2020*. Verfügbar unter: https://jnccn.org/view/journals/jnccn/17/10/article-p1154.xml, abgerufen am: 23.03.2020.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.

49. Munshi N. C., Avet-Loiseau H., Anderson K. C. et al. 2020. *A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma.* Blood advances 4 (23), S. 5988–5999.

50. 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.

51. Oliva S., D'Agostino M., Boccadoro M. et al. 2020. *Clinical Applications and Future Directions of Minimal Residual Disease Testing in Multiple Myeloma.* Frontiers in oncology 10, S. 1.

52. 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.

53. 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.

54. 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.

55. 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.

56. 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.

57. 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.

58. 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.

59. 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.

60. 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.

61. Sanofi Group (Sanofi) 2018. *Clinical Trial Protocol No. 03 - Randomized, open label, multicenter study assessing the clinical benefit of isatuximab combined with carfilzomib (Kyprolis®) and dexamethasone versus carfilzomib with dexamethasone in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma previously treated with 1 to 3 prior lines*. Data on file.
62. Sanofi Group (Sanofi) 2020a. *Clinical Study Report - Randomized, open label, multicenter study assessing the clinical benefit of isatuximab combined with carfilzomib (Kyprolis®) and dexamethasone versus carfilzomib with dexamethasone in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma previously treated with 1 to 3 prior lines*. data on file.
63. Sanofi Group (Sanofi) 2020b. *Statistical Analysis Plan - Version 3: Randomized, open label, multicenter study assessing the clinical benefit of isatuximab combined with carfilzomib (Kyprolis®) and dexamethasone versus carfilzomib with dexamethasone in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma previously treated with 1 to 3 prior lines*. Data on file.
64. Sanofi Group (Sanofi) 2021a. *Post-hoc Analysen IKEMA.*
65. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2021b. *Fachinformation SARCLISA 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2021*.
66. Schwenkglenks 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.
67. 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.
68. 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.
69. WHO ICTRP 2020. *Multinational Clinical Study Comparing Isatuximab, Carfilzomib And Dexamethasone To Carfilzomib And Dexamethasone In Relapse And/Or Refractory Multiple Myeloma Patients*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03275285, abgerufen am: 29.04.2021.
70. 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. *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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.

15. 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.
16. 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.
17. ClinicalTrialsGOV 2020. *Trial on the Effect of Isatuximab to Lenaliodomide/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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.

23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.

31. 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.
32. 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.
33. ClinicalTrialsGOV 2021. *Multinational Clinical Study Comparing Isatuximab, Pomalidomide, and Dexamethasone to Pomalidomide and Dexamethasone in Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Patients*: *NCT02990338 / 2016-003097-41*. Studiennummer des Sponsors: *EFC14335 U1111-1180-6262.* Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02990338, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
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 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 smo*: *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.

41. 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.

42. 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 Faculity, 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.

43. 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.

44. 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.

45. EU-Clinical Trials Register 0000. *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.

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. *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*: *2016-003097-41*. Studiennummer des Sponsors: *EFC14335.* Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003097-41, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

51. 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.

52. 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.

53. 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 & developpement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001431-39, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

54. 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.

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 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.

56. 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.

57. 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.

58. 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 & developpement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002442-37, 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 & developpement (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, Pomalidomide, and Dexamethasone to Pomalidomide and Dexamethasone in Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Patients*: *NCT02990338*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02990338, 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*: *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.

87. 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.

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*: *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.

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-CZ,

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*: *NCT03637764*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03637764, 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 Faculity, 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 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.

103. 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.

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 Autologus 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 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.

110. 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.

111. 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.

112. 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.

113. 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.

114. 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.

115. 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.

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 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.

119. 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.

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 4-153 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 4-153 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-153 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IKEMA (Studiennummer: EFC15246)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<u>Primäres Studienziel:</u> • Das primäre Ziel der Studie ist der Nachweis eines Vorteils von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason durch eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Progression Free Survival, PFS) unter Verwendung der Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) im Vergleich zu Carfilzomib und Dexamethason bei Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom (MM), die zuvor mit 1 bis 3 Therapielinien behandelt wurden. <u>Sekundäres Studienziel:</u> • Evaluation der Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR). • Evaluation der Rate des sehr guten partiellen Ansprechens (Very Good Partial Response, VGPR) oder besser. • Evaluation der Rate des VGPR oder besser (gemäß IMWG-Kriterien) mit Negativität der minimalen Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD) in beiden Studienarmen. • Evaluation der Rate des vollständigen Ansprechens (Complete Response, CR) in beiden Studienarmen (IMWG-Kriterien). • Evaluation des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) in beiden Studienarmen. <u>Weitere sekundäre Studienziele:</u> • Evaluation der Sicherheit in beiden Studienarmen • Evaluation der Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) in beiden Studienarmen. • Evaluation der Zeit bis zur Progression (Time to Progression, TTP) in beiden Armen. • Evaluation des Progressionsfreien Überlebens unter der ersten Folgetherapie (vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur 2. Progression oder Tod, PFS 2, Progression Free Survival 2) in beiden Studienarmen. • Bestimmung des Pharmakokinetik-Profils (PK) von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib. • Evaluation der Immunogenität von Isatuximab im Isatuximab-Arm. • Beurteilung der krankheitsspezifischen und generischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health Related Quality of Life, HRQoL) sowie der Veränderungen der HRQoL, des gesundheitlichen Nutzens und des Gesundheitszustands in beiden Studienarmen. <u>Explorative Studienziele:</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik. • Untersuchung des Zusammenhangs zwischen immungenetischen Determinanten und Wirksamkeitsendpunkten. • Untersuchung des Zusammenhangs zwischen zytogenetischen Anomalien, die nicht Teil des Revised International Staging System (R-ISS) sind, einschließlich, aber nicht beschränkt auf del (1p) und gain (1q) und Wirksamkeitsendpunkte. • Untersuchung des Einflusses der M-Protein-Messung ohne Isatuximab-Interferenz auf die beste Gesamtbeurteilung des Gesamtansprechens.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine prospektive, multizentrische, multinationale, randomisierte, offene, parallele, 2-armige-Phase-III-Studie an Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem MM, die zuvor mit 1 bis 3 Therapielinien behandelt wurden. Die Studienteilnehmer wurden zufällig in einem Zuteilungsverhältnis von 3:2 dem Isatuximab/Carfilzomib/ Dexamethason - (IKd=experimentellen) Arm oder dem Carfilzomib/ Dexamethason - (Kd=Kontroll-) Arm zugeordnet. Die Zuteilung der Behandlung erfolgte mithilfe eines Interactive Response Technology (IRT) Systems. Die Stratifizierung der Randomisierung erfolgte nach der Anzahl früherer Therapielinien 1 vs. > 1 und R-ISS I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert (nicht schlüssige Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung [FISH], es sei denn, das Stadium kann nur mit Laktatdehydrogenase, Albumin und β2 Mikroglobulin bestimmt werden). Die Patienten wurden behandelt bis zur Progression der Erkrankung, dem Auftreten eines nicht tolerierbaren AEs oder bis zur Entscheidung des Patienten, aus der Studie auszuscheiden.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab sechs Änderungen des Protokolls. Relevante Änderungen aus den Amendments nach Studienbeginn lauteten wie folgt: Amendment Nr. 1 (21.08.2017) Amendment Nr. 2 (30.08.2017) <u>Amendment Nr. 3 (08.02.2018)</u> • Es gab einen Fehler bei der Zählung der PFS-Ereignisse: Die Zahl der PFS-Ereignisse für die finale Auswertung wurde von 159 auf 158 korrigiert. • Es gab Änderungen im Statistik-Kapitel des Prüfplans (Modifikationen der Reihenfolge und Änderungen des Konfidenzintervalls der wichtigsten sekundären Endpunkte und Änderungen des Konfidenzintervalls bei der Auswertung der Fragebögen zur Lebensqualität) Amendment Nr. 4 (02.07.2018) Amendment Nr. 5 (11.09.2019) <u>Amendment Nr. 6 (13.11.2019):</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Änderung der Zensurregeln für die primäre PFS-Analyse zur Prüfung der Einleitung einer weiteren Anti-Myelom-Therapie. Aktualisierung der diesbezüglichen PFS2-Definition.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1) Patienten einer dokumentierten Diagnose eines multiplen Myeloms mit Nachweis einer messbaren Krankheit 2) Serum-M-Protein ≥ 0,5 g/dl, gemessen mittels Serumprotein-Immunelektrophorese und/oder Urin-M-Protein ≥ 200 mg / 24 Stunden, gemessen mittels Urinprotein-Immunelektrophorese 3) Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem MM mit mindestens 1 und höchstens 3 vorherigen Therapielinien 4) Patient hatte vor der Durchführung von studienbezogenen Verfahren, die nicht Teil der normalen medizinischen Versorgung sind, eine freiwillige schriftliche Einwilligung nach Aufklärung gegeben Ausschlusskriterium: 1) Jünger als 18 Jahre (oder das gesetzliche Volljährigkeitsalter des Landes, wenn das gesetzliche Alter > 18 Jahre ist) 2) Primäres refraktäres Multiples Myelom, definiert als Patienten, die während ihres Krankheitsverlaufs bei keiner Behandlung mindestens ein minimales Ansprechen (minimal response, MR) erreicht hatten. 3) Nur über freie leichte Ketten (free light chain, FLC) messbare Krankheit 4) Patienten 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) 5) Jede medikamentöse Behandlung gegen multiples Myelom innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung, einschließlich Dexamethason 6) Patienten, die innerhalb von 28 Tagen nach der Randomisierung andere Prüfpräparate oder verbotene Therapien erhalten hatten. 7) Vorherige Therapie mit Carfilzomib 8) Vorgeschichte einer Allergie gegen Captisol (ein Cyclodextrinderivat, das zur Lösung von Carfilzomib verwendet wird), frühere Überempfindlichkeit gegen Saccharose, Histidin (als Base und Hydrochloridsalz), Polysorbat 80 oder einen der Bestandteile (Wirkstoff oder Hilfsstoff) der Studienbehandlung, die einer Prämedikation mit Steroiden oder H2-Blockern nicht

		zugänglich sind, was eine weitere Behandlung mit diesen Mitteln verbieten würde. 9) Patienten mit Kontraindikation für Dexamethason. 10) Vorherige allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation mit aktiver Transplantat-gegen-Wirt-Krankheit (jeden Grades und/oder unter immunsuppressiver Behandlung innerhalb von 2 Monaten vor der Randomisierung). 11) Bekannte Amyloidose oder begleitende Plasmazell-Leukämie. 12) Pleuraergüsse, die eine Thorakozentese erforderten, oder Aszites, der eine Parazentese oder andere größere Eingriffe innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung erforderten: z.B. Plasmapherese, kurative Strahlentherapie, größere Operationen (Kyphoplastie galt nicht als größerer Eingriff). 13) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status > 2 14) Thrombozyten < 50.000 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. 15) Absolute Zahl der Neutrophilen (ANC) < 1000 µ/L (1×10^9/L). Die Verwendung von Granulozytenkolonie-stimulierendem Faktor (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) war nicht erlaubt, um dieses Niveau nicht erreichen. 16) Kreatinin-Clearance < 15 ml / min /1.73m^2 (Ernährungsumstellung bei Nierenerkrankungen [modification of diet in renal disease], MDRD Formula) 17) Gesamtbilirubin > 1.5x obere Normgrenze (upper limit of normal, ULN); Ausnahme: Gibert Syndrom war bekannt 18) Korrigiertes Serumcalcium > 14 mg/dl (> 3,5 mmol/l) 19) Aspartataminotransferase (AST) und / oder Alaninaminotransferase (ALT) > 3 x ULN 20) 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, siehe E4). 21) Vorherige Malignität. Ein adäquat behandeltes Basalzell-karzinom, Plattenepithelkarzinom, ein oberflächliches (pTis, pTa und pT1) Blasenkarzinom oder ein Prostatakarzinom mit geringem Risiko oder eine in situ-Malignität nach kurativer Therapie waren erlaubt, ebenso wie alle anderen Krebsarten, für die die Therapie ≥ 5 Jahre vor der Randomisierung abgeschlossen wurde und von denen der Patient seit ≥ 5 Jahren krankheitsfrei ist. 22) Eine der folgenden Erkrankungen innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung: Myokardinfarkt, schwere/instabile Angina pectoris, koronare/periphere Arterien-Bypass-Transplantation, kongestive Herzinsuffizienz (CHF) der Klasse III oder IV der New York Heart Association, Grad ≥ 3 Herzrhythmusstörungen, Schlaganfall oder vorübergehender ischämischer Anfall. 23) Linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 40 %.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		24) Bekannte AIDS-assoziierte Erkrankung oder HIV-Erkrankung, die eine antiretrovirale Behandlung erforderte, oder eine aktive Hepatitis-A-, -B- (definiert als ein bekanntes positives Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg)-Ergebnis) oder -C-Infektion (definiert als bekannte quantitative HCV-RNA-Ergebnisse, die über den unteren Nachweisgrenzen des Tests oder einer positiven HCV-Antigen-Infektion liegen). 25) Eine der folgenden Erkrankungen innerhalb von 3 Monaten vor der Randomisierung: behandlungsresistente Erkrankung des Magengeschwürs, erosive Ösophagitis oder Gastritis, infektiöse oder entzündliche Darmerkrankungen, Divertikulitis, Lungenembolie oder ein anderes unkontrolliertes thromboembolisches Ereignis. 26) Jede schwere akute oder chronische Erkrankung, die die Fähigkeit des Patienten zur Teilnahme an der Studie beeinträchtigte 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 der Studie zu erfüllen. 27) Schwangere oder stillende Frauen. 28) Frauen im gebärfähigen Alter (females of childbearing potential, FCBP), die nicht bereit waren, eine Schwangerschaft durch die Anwendung von zuverlässigen Verhütungsmethoden zu verhindern oder die nicht bereit oder nicht in der Lage waren, auf Schwangerschaft getestet zu werden. 29) Männliche Teilnehmer mit einer Frau im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwendete.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor der Studie war Sanofi. Die Studie wurde an 69 Zentren in 16 Ländern durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die im IKd-Arm (Therapie mit Isatuximab, Carfilzomib, Dexamethason) randomisierten Patienten erhielten folgende Behandlungen: • Isatuximab wurde im ersten Monat intravenös in einer Dosis von 10 mg/kg wöchentlich, danach alle zwei Wochen 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 einer infusionsbedingten Reaktion nach einer Stunde Infusion in 30-Minuten-Inkrementen um jeweils 100 mg/Stunde auf ein Maximum von 400 mg/Stunde erhöht. • Carfilzomib (nach ausreichender Flüssigkeitszufuhr) wurde über 30 Minuten intravenös in einer Dosis von 20 mg/m² an den Tagen 1 und 2, 56 mg/m² an den Tagen 8, 9, 15 und 16 des Zyklus 1 und danach 56 mg/m² an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 aller weiteren Zyklen verabreicht. Die Carfilzomib-Infusion

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		sollte der Isatuximab-Infusion folgen und unmittelbar nach deren Ende beginnen. Die Dosis wurde am Tag 8 und bei weiteren Verabreichungen auf 56 mg/m² erhöht, wenn der Patient keinen Toxizitätsgrad > 2 aufwies (mit Ausnahme von nicht komplizierter hämatologischer Toxizität (Toxizität im Zusammenhang mit der Studienbehandlung) oder nach Erholung von einem Tumorlysesyndrom [TLS]). • Dexamethason wurde an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 in einem 28-tägigen Zyklus mit einer Dosis von 20 mg, zwischen 15 und 30 Minuten (jedoch nicht länger als 60 Minuten) vor der Verabreichung von Isatuximab oder mindestens 30 Minuten vor der Verabreichung von Carfilzomib an den Tagen, an denen keine Isatuximab-Verabreichung stattfand, verabreicht. Dexamethason wurde an den Tagen der Verabreichung von Isatuximab und/oder Carfilzomib intravenös gegeben und an den anderen Tagen oral. Prämedikation für den IKd-Arm: • Patienten, die dem IKd-Arm zugewiesen wurden, sollten routinemäßig vor der Infusion von Isatuximab eine Prämedikation erhalten, um das Risiko und den Schweregrad von infusionsbedingten Reaktionen (IAR) zu reduzieren, die bei monoklonalen Antikörpern häufig beobachtet werden. Sobald die Prämedikation beendet war, wurde mit der Isatuximab Infusion unverzüglich begonnen. Am Tag der Verabreichung von Isatuximab wurde die Prämedikation in folgender Reihenfolge verabreicht: o Acetaminophen (Paracetamol) 650 mg bis 1000 mg oral. o Ranitidin 50 mg intravenös (oder gleichwertig). o Diphenhydramin 25 mg bis 50 mg intravenös (oder gleichwertig). o Dexamethason 20 mg intravenös (Teil der Studienbehandlung). • In Ländern, in denen es keine intravenöse-Verabreichung von Diphenhydramin oder eine gleichwertige Zusammensetzung gab, war eine orale Gabe ab der ersten Isatuximab-Infusion erlaubt. In diesem Fall sollte Diphenhydramin ein bis zwei Stunden vor Beginn der Isatuximab-Infusion eingenommen werden. • Wenn Carfilzomib ohne Isatuximab verabreicht wurde (Patienten, die dem Kd-Arm zugeordnet waren, und an den Tagen 2, 8 und 16 für Patienten, die dem IKd-Arm zugeordnet waren), wurde Dexamethason mindestens 30 Minuten vor der Carfilzomib-Infusion verabreicht. • Falls Dexamethason vorzeitig abgesetzt wurde und andere Studienbehandlungen fortgesetzt wurden, konnte eine Steroid-Prämedikation mit Methylprednisolon 100 mg intravenös in Betracht gezogen werden, wenn nach Ermessen des Prüfarztes weiterhin eine Prämedikation zur Vorbeugung einer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		infusionsbedingten Reaktion mit Isatuximab und/oder Carfilzomib erforderlich war. • Bei Patienten, bei denen nach 4 aufeinanderfolgenden Verabreichungen von Isatuximab keine IAR auftrat, konnte der Prüfarzt die Notwendigkeit einer spezifischen Isatuximab-Prämedikation für die IAR erneut überdenken. Die im Kd-Arm (Therapie mit Carfilzomib und Dexamethason) randomisierten Patienten erhielten folgende Behandlungen: ➢ Carfilzomib wurde über 30 Minuten intravenös in einer Dosis von 20 mg/m² an den Tagen 1 und 2, 56 mg/m² an den Tagen 8, 9, 15 und 16 des Zyklus 1 und danach 56 mg/m² an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 aller weiteren Zyklen verabreicht. Die Dosis wurde am Tag 8 und bei weiteren Verabreichungen auf 56 mg/m² erhöht, wenn der Patient keine Toxizität über Grad 2 hinaus erfahren hat (mit Ausnahme von nicht komplizierter hämatologischer Toxizität (Toxizität im Zusammenhang mit der Studienbehandlung) oder nach Erholung von einem Tumorlyse-syndrom [TLS]). ➢ Dexamethason wurde an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 mit einer Dosis von 20 mg, mindestens 30 Minuten vor der Verabreichung von Carfilzomib an den Tagen der Carfilzomib-Verabreichung gegeben. Dexamethason wurde an den Tagen der Carfilzomib-Verabreichung IV und an den anderen Tagen oral verabreicht. Prämedikation für den Kd-Arm: • Wenn Carfilzomib ohne Isatuximab verabreicht wurde (Patienten, die dem Kd-Arm zugeordnet sind, und an den Tagen 2, 8 und 16 für Patienten, die dem IKd-Arm zugeordnet sind), wurde Dexamethason mindestens 30 Minuten vor der Carfilzomib-Infusion verabreicht.
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	<u>Primäres Zielkriterium:</u> • Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS): definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression (Progressive Disease, PD) (wie vom IRC bestimmt) oder dem Zeitpunkt des Versterbens unabhängig von der Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Das Ansprechen wurde nach den Kriterien der IMWG definiert. Die auf Paraprotein basierende Progression wurde auf der Grundlage von zwei aufeinanderfolgenden Bewertungen bestätigt. <u>Sekundäres Zielkriterium:</u> • Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR): Das beste Ansprechen pro Patient wurde beurteilt, um die Gesamt-ansprechrate zu bestimmen. Diese wurde definiert als der Anteil der Patienten mit einem stringenten vollständigen Ansprechen (stringent Complete Response, sCR), einem vollständigen Ansprechen (Complete Response, CR), einem sehr guten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		partiellen Ansprechen (Very Good Partial Response, VGPR) und einem partiellen Ansprechen (Partial Response, PR) als bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response, BOR), (beurteilt vom IRC mittels IMWG-Kriterien). Knochenmark-Biopsien konnten für die sCR-Bewertung entsprechend der Entscheidung des Prüfarztes durchgeführt werden. • Rate von sehr gutem partiellem Ansprechen (Very Good Partial Response, VGPR) oder besser: definiert als der Anteil der Patienten mit sCR, CR und VGPR. • Rate von VGPR oder besser mit negativer minimaler Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD) - Negativität: definiert als der Anteil der Patienten mit VGPR, CR oder sCR, bei denen die MRD-Bewertung mittels Sequenzierung negativ war. Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD) wurde zentral durch Sequenzierung von Knochenmarkproben der nächsten Generation von Patienten mit VGPR oder besser bewertet, um die Tiefe der Reaktion auf molekularer Ebene zu bestimmen. Der Schwellenwert für eine Negativität lag bei mindestens 10^{-5}. Knochenmarkaspirationen wurden beim Screening und zum Zeitpunkt der VGPR oder einer besseren Bestätigung gesammelt. Wenn der Patient eine VGPR oder besser aufwies, aber als MRD-positiv eingestuft wurde, wurde drei Monate (3 Zyklen) später eine weitere Knochenmarksprobe entnommen, um eine späte Negativität festzustellen. Eine dritte Probe konnte nach weiteren drei Monaten entnommen werden, wenn der Patient MRD-positiv blieb und immer noch behandelt wurde. Es durften nicht mehr als drei BK-Proben bei der Behandlung entnommen werden, es sei denn, ein Patient erreichte eine CR nach einer dritten Knochenmarksprobe MRD-positiv, die während der VGPR durchgeführt wurde. In diesem Fall wurden nicht mehr als drei zusätzliche Knochenmarksproben entnommen. Daher konnten pro Patient maximal sechs Knochenmarksentnahmen durchgeführt werden (nicht mehr als drei pro Reaktionskategorie). Da es sich bei der Knochenmarksentnahme jedoch um ein invasives Verfahren handelt, wurde mit den folgenden Hinweisen der Zweck verfolgt, die Anzahl der Knochenmarksentnahmen so weit wie möglich zu begrenzen. o **Bei Patienten mit CR ohne vorherige Dokumentation der VGPR** wurde das erste Knochenmark für die MRD-Beurteilung zum Zeitpunkt der Bestätigung der CR (d.h. zum zweiten Zeitpunkt, an dem die CR angezeigt wird) entnommen. Wurde der Patient als MRD-positiv eingestuft, wurde 3 Monate (3 Zyklen) später eine weitere BMA-Probe entnommen, um eine späte Negativität zu erkennen. Eine dritte Probe konnte nach weiteren 3 Monaten entnommen werden, wenn der Patient MRD-positiv blieb und immer noch behandelt wurde. o **Für Patienten mit VGPR:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		▪ Das erste Knochenmark wurde entnommen, wenn die VGPR zum zweiten Zeitpunkt oder zu einem späteren Zeitpunkt gemäß der Beurteilung des Prüfarztes auf der Grundlage der Kinetik der Abnahme des M-Proteins bestätigt wurde und/oder wenn eine Plateau-Phase erreicht war (Plateau war definiert als eine Variation von weniger als 20 % über 12 Wochen [15]). ▪ Wenn die MRD bei der ersten BMA positiv war, wurde 3 Monate später (3 Zyklen) eine zweite BMA genommen, um eine späte Negativität zu identifizieren. ▪ Wenn die MRD bei der zweiten BMA, die während der VGPR des Patienten durchgeführt wurde, immer noch positiv war, konnte der Zeitpunkt für die Durchführung der dritten BMA bis zum Erreichen der CR verschoben werden. ▪ Falls der Patient eine CR erreichte und der Patient bei der letzten Knochenmarksentnahme, die während der VGPR durchgeführt wurde, MRD-positiv war, wurde zum Zeitpunkt der Bestätigung der CR eine Knochenmarks-entnahme zur MRD-Beurteilung durchgeführt. ▪ Nachdem die erste Knochenmarksentnahme während der CR durchgeführt wurde und falls der Patient bei dieser Knochenmarksentnahme MRD-positiv war, konnte die im Protokoll vorgesehene zusätzliche Knochenmarks-entnahme mit dem Patienten besprochen werden. • CR-Rate: definiert als der Anteil der Patienten mit sCR und CR. • Gesamtüberleben (Overall Survival, OS): definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Eintritt des Todes durch eine beliebige Ursache. <u>Weitere sekundäre Zielkriterien:</u> • Ansprechdauer (Duration of Response, DOR): definiert als die Zeitspanne vom Datum des ersten, durch das IRC festgestellten Ansprechens bei Patienten, die ein partielles Ansprechen (Partial Response, PR) oder besser erreichten, bis zum Datum der ersten dokumentierten PD, die durch das IRC festgestellt wurde oder bis zum Versterben, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. • Zeit bis zur Progression (Time to Progression, TTP): definiert als die Zeitspanne vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Dokumentation einer progressiven Erkrankung (Progressive Disease, PD) (beurteilt vom IRC)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Evaluation des Progressionsfreien Überlebens unter der ersten Folgetherapie (Progression Free Survival, PFS2): Definiert als die Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der zweiten Progressiven Erkrankung (Progressive Disease, PD) (wie vom Prüfarzt eingeschätzt) oder bis zum Tod aufgrund einer beliebigen Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. <u>Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit</u> • Die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit in Bezug auf unter der Behandlung auftretende UEs (TEAEs), unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), infusionsbedingte Reaktionen, ECOG-Leistungsstatus, Laborparameter, Vitalparameter und Ergebnisse der körperlichen Untersuchung wurden durch die Studie bewertet und im elektronischen Fallbericht (electronic case report form, eCRF) eingetragen. • Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden während der gesamten Studie gesammelt. Unter der Behandlung auftretende UEs wurden definiert als UEs, die sich während des Behandlungszeitraums entwickelten, verschlechterten (je nach Meinung des Prüfarztes) oder schwerwiegend wurden. Der Behandlungszeitraum war definiert als die Zeitspanne von der ersten Dosis der Studienbehandlung bis zu 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienbehandlung. Unerwünschte Ereignisse und Laborparameter wurden entsprechend den NCI-CTCAE v4.03 Kriterien eingestuft. • Endpunkte aus Patientenbefragung (PROs) zur Lebensqualität: o Krankheitsspezifische HRQoL (Health Related Quality of Life) über den EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire). Die Nutzung des Frage-bogens wurde bei verschiedenen Krebsarten etabliert und wird standardmäßig für die Beurteilung neuer Krebstherapien herangezogen. o Krankheits- und Behandlungsbezogene Symptome über den EORTC QLQ-MY20 (EORTC – QLQ Myeloma 20). Dieser Fragebogen wird zusammen mit dem EORTC QLQ-C30 angewendet, um Symptome und Nebenwirkungen zu erfassen, die behandlungs- oder krankheitsbedingt sind und die Lebensqualität der Patienten mit einem Multiplen Myelom beeinträchtigen. o Gesundheitsstatus über den EQ-5D-5L (EuroQoL Five Dimension and 5 levels per dimension Scale). Dieser Fragebogen wird als Standard zur Beurteilung des Gesundheitsstatus eingesetzt. • Alle 3 Fragebögen waren zum Selbstausfüllen konzipiert. Alle PROs lagen in elektronischer Form (ePROs) vor und wurden vom Patienten vor Ort mit Hilfe der mitgelieferten Studientablets ausgefüllt. Um jegliche Verzerrung zu minimieren, füllten die Patienten die ePROs vor der Beurteilung durch den Kliniker aus und besprachen danach mit ihrem Prüfarzt ihren klinischen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zustand, den Behandlungsplan, die UEs und alle anderen verwandten Themen, die die Wahrnehmung und Gefühle des Patienten beeinflussen konnten. Erhebungszeitpunkte • Folgende Evaluationen wurden nur zu Studienbeginn durchgeführt: Demographische Charakterisierung und medizinische Historie, vorherige Historie der Behandlung des Multiplen Myeloms, Ultrasonographie des Herzens, Serum β Mikroglobulin-Bestimmung • Eine Beurteilung der Sicherheit wurde kontinuierlich über den Verlauf der Studie durchgeführt und beinhaltete: o Vitalfunktionen und körperliche Untersuchung, EKG, Beurteilung unerwünschter Ereignisse (NCI-CTCAE v4.03), Labortests im Blut und Urin, ECOG-PS, Spiegel der humanen gegen das Medikament gerichteten Antikörper (ADA) (nur im IKd-Arm), Abfrage von Begleitmedikation • Folgende Prozeduren für die Krankheitsbeurteilung wurden beim Screening/Baseline, an Tag 1/Tag 2 des ersten Zyklus und an Tag 1/Tag 2 jedes weiteren Zyklus gemessen; danach 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation und alle 3 Monate während der Periode der Nachbeobachtung: M Protein in Serum und Urin, freie leichte Ketten im Serum, Immunglobuline • Weitere Prozeduren für die Krankheitsbeurteilung wurden im Knochenmark mindestens zum Screening/Baseline durchgeführt: o FISH o Beurteilung der MRD (während der Behandlungsphase im Falle von VGPR oder besser) o Plasmazell-Infiltration (während der Behandlungsphase im Falle von VGPR oder besser, im Falle einer medizinischen Notwendigkeit) • Zusätzlich wurden für die Krankheitsbeurteilung radiologische Untersuchungen durchgeführt: o Röntgen des Skeletts: zum Screening/Baseline, dann 1x jährlich oder wenn medizinisch notwendig o CT oder MRT zur Feststellung oder Beobachtung eines Plasmazytoms zum Screening/Baseline; bei vorhandenem Plasmazytom alle 3 Monate oder wenn medizinisch notwendig; 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation, dann alle 3 Monate während der Periode der Nachbeobachtung bis zur PD. • Erhebungszeitpunkte PROs: • Zyklus 1 Tag 1 diente als Ausgangspunkt für die Beurteilung aller Patienten. Während der Behandlung waren ePROs vor der Behandlung am Tag 1 jedes Zyklus, beim EOT-Besuch und 90 ±5 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienbehandlung durchzuführen. Die geschätzte Zeit für den Abschluss des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-MY20 zusammen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		betrug etwa 10 bis 15 Minuten. Die geschätzte Zeit für den Abschluss des EQ-5D-5L betrug etwa 5 bis 10 Minuten.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	(Platzhalter)
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	• Die Berechnung der Stichprobengröße basierte auf dem Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS). Die folgenden Annahmen wurden verwendet: - Der Kd-Arm hat eine mediane PFS von 19 Monaten. - Der IKd-Arm wird im Vergleich zum Kd-Arm eine 41 %ige Risikoreduktion der Hazard Ratio aufweisen. Die angestrebte Hazard Ratio beträgt 0,59. Unter der Annahme proportionaler Hazard Ratios wurde erwartet, dass dies einer Verbesserung der wahren medianen PFS-Zeit von 19 Monaten auf 32 Monate entspricht. - Log-Rank-Test bei einem 1-seitigen Signifikanzniveau von 2,5 %. - 3:2-Randomisierungsverhältnis (IKd:Kd). - Eine Zwischenanalyse zur Wirksamkeitsbeurteilung der PFS war geplant, nachdem 65 % der 159 PFS-Ereignisse beobachtet wurden. Eine O'Brien und Fleming α-spending wurde verwendet, um die nominalen Signifikanzniveaus für die Zwischen- und Endanalysen der PFS zu erhalten. - Auf der Grundlage der obigen Annahmen waren insgesamt 159 PFS-Ereignisse erforderlich, um eine 90 %ige Power für die Studie zu erreichen - Insgesamt 300 Patienten (180 Patienten im IKd-Arm und 120 Patienten im Kd-Arm) werden als hinreichend betrachtet, um die angestrebte Anzahl an Ereignissen zu erreichen. Unter der Annahme einer einheitlichen Kumulationsrate von 19 Patienten pro Monat der endgültige Stichtag für die PFS-Analyse etwa 36 Monate nach Einschluss des ersten Patienten. - Die Berechnungen wurden mit der Software East 6.4 durchgeführt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	• Eine Zwischenanalyse zur Beurteilung der Wirksamkeit der PFS wurde durchgeführt, nachdem 65 % der 159 PFS-Ereignisse beobachtet worden sind. Der vorläufige PFS-Stichtag lag etwa 24 Monate nach dem Einschluss des ersten Patienten. Eine O'Brien und Fleming α-spending wurde verwendet, um die nominalen Signifikanzniveaus für die Zwischen- und Endanalysen des Überlebens in Bezug auf PFS zu erhalten. Das 1-seitige nominale Signifikanzniveau, um die Studie bei einem Informationsanteil von 65 % (103 PFS-Ereignisse) zu beenden, betrug 0,005 (entsprechend einem Hazardratio von 0,6). Das 1-seitige

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		nominale Signifikanzniveau, um die Überlegenheit des IKd bei der Endanalyse zu zeigen (159 Ereignisse) beträgt 0,023 (entspricht einem HR von 0,725). • Für die wesentlichen sekundären Endpunkte wurden die Signifikanzniveaus der Zwischen- und der finalen Analyse mittels spezifischer α-spending, bestimmt. Für ORR und den Anteil an VGPR oder besser, wurde eine Pocock-boundary verwendet. Für den Anteil an VGPR oder besser und den MRD Negativitätsanteil wurde die Methode von O' Brien und Fleming verwendet. Das Gesamtüberleben (OS) wurde nur zum Studienende (3 Jahre nach dem cut-off date für das primäre PFS) getestet.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde mittels eines Computer-generierten zentralisierten Randomisierungssystem (interactive response technology, IRT) durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Alle in Frage kommenden Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip einer Behandlungsgruppe (entweder IKd-Arm oder Kd-Arm) im Verhältnis 3:2 unter Verwendung eines Computer-generierten zentralisierten Randomisierungssystems zugewiesen. Die Patientenzuweisung zu einer Behandlungsgruppe erfolgte nach einer stratifizierten Randomisierungsliste entsprechend der Anzahl der vorherigen Therapielinien 1 vs. > 1 und Revised International Staging System (R-ISS) I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert (nicht schlüssiger FISH, es sei denn, das Stadium konnte nur anhand der Serumwerte LDH, Albumin und β2 Mikroglobulin bestimmt werden).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung wurde zentral mittels eines Computer-generierten zentralisierten Randomisierungssystem (interactive response technology, IRT) durchgeführt. Die Gabe von Isatuximab erfolgte unverblindet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die	Die Randomisierung wurde mittels eines Computer-generierten zentralisierten Randomisierungssystem (Interactive Response Technology, IRT) durchgeführt. Nachdem jeder Patient die notwendigen Voruntersuchungen durchlaufen hatte, die entsprechenden Einträge der Ausgangswerte im eCRF gemacht wurden und der Patient vom Prüfarzt als geeignet beurteilt wurde,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	kontaktierte das Studienzentrum das IRT. Das Randomisierungs-Strata wurde vom IRT verwendet, um den Patienten dem IKd oder Kd arm zuzuteilen, entsprechend dem vorab definierten Randomisierungsplan.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein (Patienten waren nicht verblindet) b) Nein (diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, waren nicht verblindet) c) Ja (diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet) Während der Studie erfolgte die Verabreichung von Isatuximab offen, und es wurde kein Versuch einer verblindeten Verabreichung unternommen. Die Bewertung der Ergebnisse basierte auf der Überprüfung der für die Krankheitsbewertung objektiv erhobenen Daten (radiologische Bewertung und Bewertung der im Zentrallabor erhobenen Befunde) durch das IRC, das in Bezug auf die Behandlung verblindet war.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Wirksamkeitsanalysen wurden auf Grundlage der intention-to-treat (ITT)-Population (alle randomisierten Patienten) durchgeführt. Alle stratifizierten Analysen wurden mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien und R-ISS, wie sie im IRT eingetragen wurden, durchgeführt. <u>Primäre Zielkriterien:</u> • Die primäre Analyse bestand aus einem Vergleich des PFS zwischen dem IKd-Arm und dem Kd-Arm mittels eines einseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests zum 2.5 % Niveau. Die nominellen Signifikanzniveaus in der Zwischen- und Endanalyse wurden mittels r Alpha-spending bestimmt, um den globalen Fehler 1. Art zu kontrollieren. - Das Hazard Ratio und das entsprechende Konfidenzintervall (KI) auf dem (1-2α) %-Niveau (wobei α das einseitige nominale Signifikanzniveau ist: α=0,023 bei der Endanalyse, α=0,005 bei der PFS-Zwischenanalyse) wurden unter Verwendung des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt, das mit den gleichen Stratifizierungsfaktoren stratifiziert wurde, wie sie für den oben beschriebenen Log-Rank-Test verwendet wurden. Die zugrundeliegenden Annahmen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		des Cox-Proportional-Hazards-Modells wurden graphisch bewertet. - Die PFS-Daten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode nach Behandlungsgruppen in der ITT-Population analysiert: ➔ Es wurden die Kaplan-Meier-Schätzer für das 25 %-, 50 %-, und 75 % Perzentil und ihre jeweiligen 95 %-KI berechnet. Die Konfidenzintervalle wurden mit Hilfe einer log-log-Transformation der Überlebens-funktion und den Methoden von Brookmeyer und Crowley konstruiert, ➔ Die Anzahl der Risikopatienten sowie die Wahrscheinlichkeiten, ohne Fortschreiten der Erkrankung mindestens 6, 12, 18, 24 und 36 Monate (wenn möglich, abhängig vom Zeitpunkt der Analyse) mit 2-seitigen 95 % Konfidenzintervall zu überleben, wurden für jede Behandlungsgruppe geschätzt anhand der Kaplan-Meier-Methode ➔ Es wurden Kaplan-Meier-Kurven aufgetragen. Diese Diagramme enthalten die Anzahl der risikobehafteten Patienten zu den wesentlichen Zeitpunkten entsprechend ihrer Behandlungs-gruppe. - Bei Patienten mit Ereignissen wurde die Art des Ereignisses (bestätigtes Fortschreiten der Krankheit oder Tod) zusammengefasst nach Behandlungsgruppen unter Verwendung von absoluten Zahlen und Prozentsätzen. Es wurde auch die Art der Progression vorgestellt (Progression diagnostiziert auf M-Protein Basis oder radiologische Progression). - Bei Patienten, die ohne Anzeichen eines Krankheitsfortschritts starben, wurde die Zeit seit der letzten gültigen Krankheitsbewertung bis zum Tod erfasst und zwar nach Behandlungsgruppe unter Verwendung von absoluten Zahlen, Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite. - Die Anzahl (%) der zensierten Patienten, der Grund und der Zeitpunkt ihrer Zensierung (d.h, zensiert bei Randomisierung, zensiert bei der letzten gültigen Krankheitsbewertung vor der Einleitung einer weiteren Anti-Myelom-Behandlung, zensiert bei der letzten gültigen Krankheitsbewertung vor dem Stichtag, zensiert am Stichtag), und die Zeit von der letzten Krankheitsbewertung bis zum Stichtag wurde nach Behandlungsgruppen erfasst. Für jeden Zensierungsgrund wurde, falls zutreffend, zwischen Fällen, in denen kein Ereignis beobachtet wurde, und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Fällen, in denen ein Ereignis nach der Zensierung beobachtet wurde, unterschieden. - -Die Nachbeobachtungsdauer (Monate) wird definiert als das Zeitintervall ab dem Datum der Randomisierung bis zum Datum des letzten Kontaktes mit dem Patienten. Patienten, die gestorben sind, wurden an ihrem Todestag zensiert. Die mediane Nachbeobachtungsdauer (Monate) wurde nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> <u>OS, ORR, Anteil der VGPR oder besser, CR Anteil und MRD Negativitäts-Rate</u> ➢ Wichtige sekundäre Endpunkte, die kein Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) sind, wurden in der ITT-Population analysiert und zum Zeitpunkt der primären und/oder der abschließenden PFS-Analyse getestet. Die CR-Rate wurde nur dann zum Vergleich getestet, wenn der Antikörper-Erfassungs-Interferenz-Assay verfügbar war. ➢ Die primäre PFS-Analyse entsprach entweder der positiven Zwischen-PFS-Analyse (wenn 103 Ereignisse beobachtet wurden) oder der abschließenden PFS-Analyse (wenn 159 Ereignisse beobachtet wurden). Im Falle einer positiven PFS-Zwischenanalyse wurden die wichtigsten sekundären Endpunkte nacheinander getestet, bis die Nullhypothese für einen wichtigen sekundären Endpunkt nicht verworfen werden konnte. Bei der abschließenden PFS-Analyse wurde das Testverfahren dort fortgesetzt, wo es bei der Zwischenanalyse beendet wurde (falls zutreffend). OS wird erst zum Stichtag der endgültigen OS-Analyse analysiert und getestet, d.h. etwa 3 Jahre nach der primären PFS-Analyse. Die Signifikanzniveaus der binären sekundären Endpunkte bei der Zwischen- und der Endanalyse wurden unter Verwendung von α-spending bestimmt, außer wenn der Informationsanteil 100 % bei der Zwischen-analyse des PFS betrug. BOR, ORR, Rate der VGPR oder besser, CR/sCR Rate und MRD-Negativitätsrate wurden mit deskriptiven Statistiken pro Behandlungsarm zusammengefasst. Konfidenzintervalle auf dem (1-2α) %-Niveau (wobei α das angepasste einseitige nominale Signifikanzniveau ist) unter Verwendung der für jeden Endpunkt spezifischen α-spending bei End- und Zwischenanalysen) wurden berechnet für ORR, Rate der VGPR oder besser, CR-Rate (einschließlich sCR) und MRD-Negativitätsrate unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode. Diese Endpunkte wurden zwischen den Behandlungsarmen verglichen unter Verwendung des Cochran-Mantel-Hänszel-Tests, stratifiziert per Stratifizierungsfaktoren, wie im IRT eingegeben. ➢ Zu Analysezwecken wurden Personen aus der ITT-Population ohne MRD-Beurteilung als Personen mit positiver MRD betrachtet. Darüber hinaus wurden Analysen zur MRD-Negativitätsrate auch bei der ITT-Population durchgeführt,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		jedoch beschränkt auf Patienten mit VGPR oder besser, wie vom Untersucher angegeben, als explorative Analysen. ➢ Eine Sensitivitätsanalyse der oben beschriebenen wichtigsten sekundären Endpunkte (mit Ausnahme der MRD-Negativitätsrate) wurde anhand der Bewertung des Ansprechens durch den Untersucher durchgeführt. ➢ Gesamtüberleben (Overall Survival, OS): - Die OS-Analyse wird etwa 3 Jahre nach dem Stichtag der primären PFS-Analyse anhand der ITT-Population durchgeführt. Die Analyse der OS wurde aus einem Vergleich zwischen dem IKd-Arm und dem Kd-Arm mittels eines Log-Rank-Tests durchgeführt, das durch Stratifikationsfaktoren, wie sie in der IRT eingegeben wurden (d.h. Anzahl der vorherigen Therapielinien und R-ISS), auf dem 1-seitigen Niveau von 0,025 stratifiziert wurde. - Die Schätzungen der Hazard Ratio und der entsprechenden 95 % CI wurden unter Verwendung eines Cox-Proportional-Hazard-Modells bereitgestellt, das durch die im IRT eingegebenen Stratifizierungsfaktoren stratifiziert wurde. - Die zugrundeliegenden Annahmen des Cox-Proportional-Hazard-Modells wurden mit graphischen Methoden ausgewertet (d.h. log-log graphische Methoden) - Die OS-Daten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode nach Behandlungsgruppen analysiert: ➔ - Kaplan-Meier-Schätzungen des 25., 50. und 75. Perzentils und der damit verbundenen 95 % CIs wurden zur Verfügung gestellt, ➔ - Die Anzahl der Risikopatienten sowie die Überlebenswahrscheinlichkeiten von mindestens 12, 24, 36 und 48 Monaten (wenn möglich, abhängig vom Zeitpunkt der Analyse) mit 95 % CI wurden für jede Behandlungs-gruppe mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. - Die Anzahl der zensierten Patienten, die Gründe für ihre Zensierung (d.h. sie lebten zum Stichtag, lebten beim letzten Kontakt vor dem Stichtag und gingen für die Nachsorge verloren) und die Zeit zwischen dem Datum des letzten Kontakts und dem Stichtag wurden per Behandlungsgruppe erfasst. - Es wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt. Andere sekundäre Endpunkte wurden zum Zeitpunkt der primären Analyse und/oder der finalen PFS Analyse in der ITT-Population ausgewertet. Die Zeit-bis-zum-Ereignis Endpunkte werden mittels Kaplan-Meier Methode ausgewertet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zusätzlich wurde für Patienten, bei denen das Ansprechen bestätigt wurde, deskriptive Statistik (Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Spanne) angewendet, um die Zeit bis zum ersten Ansprechen und die Zeit bis zum besten Ansprechen zu erfassen. Zur Untersuchung des renalen Ansprechens wird die Häufigkeit von potentiellen klinischen Abnormalitäten (PCSA), definiert für die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate während der Behandlungsphase erfasst entsprechend der Behandlungsgruppe nach folgenden Ausgangskategorien: Normal Abnormal, definiert nach PCSA Kriterium Die Anzahl der Patienten mit vollständigem, teilweisem und geringem Ansprechen wird per Behandlungsgruppe erfasst. Die Analyse aller anderen sekundären Endpunkte erfolgt nur beschreibend. Jeder Test, der hierzu durchgeführt wird, ist als explorativ anzusehen. <u>Analyse der Endpunkte zur Sicherheit</u> Die Ergebnisse zur Sicherheit wurden per Behandlungsgruppe und der jeweils aktuellen Behandlung zusammengefasst. Alle Analysen zur Sicherheit wurden and der Population zur Bestimmung der Sicherheit (SAF – alle Patienten der ITT-Population, die mindestens eine Dosis oder den Teil einer Dosis erhalten haben) durchgeführt. Die Analyse der Variablen zur Einschätzung der Sicherheit wurde deskriptiv durchgeführt, keine systematischen Tests waren geplant. Die relativen Risiken versus Kontrollarm und die entsprechenden 95 % KI wurden berechnet, wenn dies als relevant angesehen wurde. Der primäre Fokus für die Analyse von unerwünschten Wirkungen lag auf den unerwünschten Wirkungen, die unter der Behandlung auftraten (TEAEs). Die Intensität des TEAEs wurde berücksichtigt. Wenn Patienten mehrfach dasselbe AE hatten, dann wurde die höchste Intensität in der Beobachtungsperiode erfasst. Zusammenfassungen mit kombinierten Intensitäten wurden erstellt, außerdem für Intensitäten > 3 (einschließlich Grad 5). Fehlende Intensitäten werden der Kategorie “all Intensitäten” zugerechnet. Alle TEAEs wurden nach der systematischen Organklasse (SOC) und der bevorzugten Terminologie (PT) sortiert. Die abnehmende Häufigkeit der PTs innerhalb einer SOC gab die Reihenfolge für alle Tabellen vor, wenn nicht anders angegeben. Die Sortierung basierte auf den Ergebnissen des IKd-Arms. <u>Analyse anderer bedeutsamer Nebenwirkungen</u> Infusionsbedingte Reaktionen (IRs) Anzahl (%) der Patienten, die IRs unter Isatuximab und/oder mit Carfilzomib erfahren. Diese vom Prüfarzt berichteten AEs wurden per primärer SOC und PT (beide sortiert nach abnehmender Häufigkeit) zusammengefasst, pro Behandlungsgruppe und für alle Intensitäten (alle Intensitäten und pro Intensität).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Analysis von besonders interessierenden AEs (AESIs) Die Analyse von IRs der Intensität ≥ 3 war Teil der Analysen wie für IRs beschrieben. Eine Liste von Patienten, die eine Überdosis während der Studie erhalten hatten, wurde erstellt. Diese Liste beinhaltet das überdosierte Medikament und die Art der Überdosis (versehentlich, beabsichtigt, mit oder ohne Symptome). Zusätzlich wurden Schwangerschaften (auch die des Partners) erfasst. AEs des respiratorischen Systems TEAEs des respiratorischen Systems wurden nach PT und abnehmender Häufigkeit zusammengestellt. Nach der Behandlung auftretende respiratorische AEs wurden separat ausgewertet. Kardiologische TEAEs wurden nach vordefinierten Auswahlkriterien analysiert. Hemolytische Störungen, die innerhalb von 8 Tagen nach Bluttransfusion auftraten wurden nach vordefinierten Auswahlkriterien analysiert und nach PT zusammengestellt. Todesfälle Einen Überblick über Grad 5 AEs (mit Ausnahme der vor Behandlung aufgetretenen) wurde erfasst, indem die Anzahl (%) der Patienten zusammengestellt wurde, mit: • Einem Grad 5 AE (TEAE und nach Behandlung). • Einem fatalen TEAE (ohne Berücksichtigung des Todeszeitpunkts/der Periode). - Grad 5 TEAE (TEAE mit fatalem Ausgang während der Behandlungsperiode), - TEAE jeder Intensität mit fatalem Ausgang während der Periode nach Behandlung (verschlechtert zu Grad 5 in der Periode nach Behandlung). • Nach der Behandlung aufgetretenes Grad 5 AE (ausgenommen ein TEAE, das sich zu Grad 5 verschlechterte während der Periode nach Behandlung). Analyse der Lebensqualität PRO Endpunkte für alle Fragebögen (EORTC QLQC30, QLQ-MY20 and EQ-5D-5L) wurden in der ITT-Population analysiert. Das Complianceprofil über den Zeitverlauf wurde zusammengefasst (Anzahl und Prozentsatz der erhaltenen Fragebögen versus erwartete Fragebögen, und Anzahl und Prozentsatz der auswertbaren Fragebögen versus erwartete). Ein Fragebogen wurde als erhalten erfasst, wenn mindestens eine Frage auf dem Bogen beantwortet wurde. Ein Fragebogen wurde definiert als erwartet entsprechend der Studienübersicht, basierend auf der Anzahl der vom Patienten begonnenen Zyklen. Ein Fragebogen ist auswertbar, wenn mehr als 80 % ausgefüllt wurde. Die Gründe für das Nicht-Ausfüllen werden in der SAF aufgeführt. Eine deskriptive Zusammenfassung jeder Visite (einschließlich Abschluss und 90 Tage nach der letzten Behandlung) sowie eine Änderung gegenüber dem Ausgangswert wurde für jede Gruppe für die folgenden Variablen erfasst:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• EORTC QLQ-C30: globaler Gesundheitsstatus/QoL Skala, 5 funktionelle Skalen (physisch, emotional, kognitiv, Rolle und sozial), 3 Symptomskalen (Müdigkeit, Übelkeit/Erbrechen und Schmerzen) und 6 zusätzliche Punkte (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verlust des Appetits, Verstopfung, Durchfall, und finanzielle Schwierigkeiten). • MY20: Zukunftsperspektive, Körpergefühl, Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Behandlung. • EQ-5D-5L: Gesundheitsnutzen-Index und VAS Punktzahl.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppen</u> Für jede Subgruppe wurde die Behandlungswirkung- Hazard Ratio und das dazugehörige 2-seitige 95 % KI geschätzt. Ein Forest plot zur Zusammenfassung der Ergebnisse jeder Subgruppe wurde erstellt. Folgende Subgruppen wurden vorab definiert: • Alter: < 65 vs. ≥ 65 Jahre • Geschlecht: männlich vs. weiblich • Abstammung: Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier • Geografische Region: Europa vs. Amerika vs. Asien vs. andere Länder • Weltregion regulatorisch: Westliche Welt vs. andere Länder • Ausgangswert ECOG Status: 0 oder 1 vs. > 1 • ISS bei Studieneintritt: I vs. II vs. III • R-ISS bei Studieneintritt: I vs. II vs. III vs. nicht klassifiziert • Anzahl vorheriger Behandlungslinien: 1 vs. > 1 • Zytogenetische Abweichung (del(17p), t(4;14), t(14;16)): Mindestens eine vs. keine • MM Typ bei Studieneintritt: IgG vs. Nicht IgG • Vorherige autologe Stammzelltransplantation: ja vs. nein • Ausgangswert geschätzte glomeruläre Filtrationsrate: < 60 vs. ≥ 60 mL/min/1,73 m^2 • Vorherige Therapie mit Proteosom-Inhibitor: ja vs. nein • Vorherige Therapie mit immunmodulatorischem IMiD-Medikament: ja vs. nein • Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitor und immunmodulatorischem IMiD-Medikament: ja vs. nein <u>Subgruppenanalyse der TEAEs</u> Der Einfluss der Baseline-Charakteristika der Patienten auf die Häufigkeit der Patienten mit TEAEs (Übersichtstabelle) und das Auftreten entsprechend der primären SOC und PT (alle Intensitäten und Grad ≥ 3) wurde per Behandlungsgruppe erfasst, gemäß den folgenden intrinsischen Faktoren, getrennt für jeden Faktor: ➢ Altersgruppe: < 65, [65 - 75[und ≥ 75 Jahre ➢ Geschlecht ➢ Abstammung: Kaukasier, Nicht-Kaukasier ➢ Kreatinin Clearance: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate ≥ 60 mL/min/1.73m^2 und < 60 mL/min/1.73m^2.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		➢ Leberstatus: normal und abnormal <u>Analyse der TEAEs entsprechend der Dosierung</u> Die Ereignisrate pro Patientenjahr (Anzahl der Patienten mit einem fraglichen Ereignis dividiert durch alle Patientenjahre) wurde erfasst für: • Übersichtstabelle (Patienten mit UE, mit einem UE Grad ≥ 3, mit einem SUE, mit einem UE, das zum Abbruch der Behandlung führte). • Die häufigsten (≥ 5 % der Patienten in einer Gruppe) UE, die häufigsten (≥ 5 % der Patienten in einer Gruppe) UE Grad ≥ 3 nach SOC und PT. • Alle UE, alle Grad ≥ 3 UE, alle SUE, alle UE Grad ≥ 3nach SOC. Für einen Patienten mit einem Ereignis wurde das Patientenjahr zensiert zum Zeitpunkt des ersten Ereignisses; für Patienten ohne Ereignis bezog es sich auf die Länge der Behandlungszeit. <u>Sensitivitätsanalyse:</u> Sensitivitätsanalysen des PFS wurden einseitig durchgeführt, sofern nicht anders angegeben. Dieselben statistischen Methoden, die in der Primäranalyse verwendet wurden, wurden auf die PFS-Daten angewendet, wobei unterschiedliche Zensierungs- und Ereignisregeln oder Stratifizierungsregeln definiert verwendet werden.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Anzahl aller randomisierten Patienten: N=302 • IKd-Arm: N=179 • Kd-Arm: N=123 b) Anzahl der tatsächlich behandelten Patienten: N=299 • IKd-Arm: N=177 • Kd-Arm: N=122 c) Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten: • Wirksamkeit: IKd-Arm: 179; Kd-Arm: 123 • Sicherheit: IKd-Arm: 177; Kd-Arm: 122

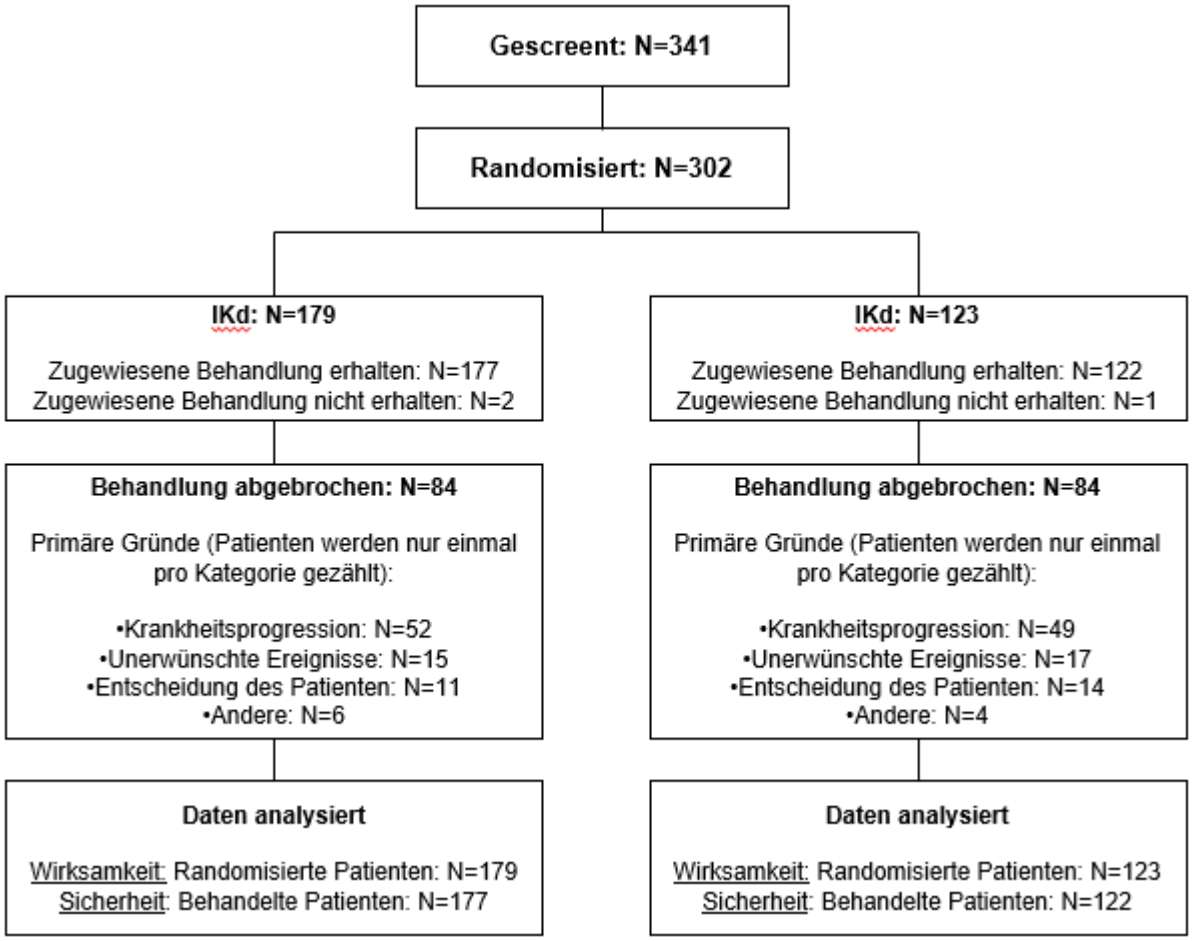
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Verlorene und ausgeschlossene Patienten nach Behandlungsarm: IKd-Arm N=84 • Krankheitsprogression: N=52 • Unerwünschte Ereignisse: N=15 • Entscheidung des Patienten: N=11 • Andere: N=6 Kd-Arm: N=84 • Krankheitsprogression: N=49 • Unerwünschte Ereignisse: N=17 • Entscheidung des Patienten: N=14 • Andere: N=4
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Am 25.10.2017 gab der erste Patient seine Einwilligung zur Studienteilnahme. Der erste Datenschnitt fand am 07.02.2020 statt, nachdem 103 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 widerrief seine Zustimmung. Die Nachbeobachtung zum Gesamtüberleben wurde alle 3 Monate bei allen Patienten durchgeführt. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug zum Datenschnitt für die Primäranalysen (07.02.2020) 20,73 Monate.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie laufend (Rekrutierung beendet).

a: nach CONSORT 2010.

ADA: Anti-Drug Antikörper; AESI: Nebenwirkung von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ALT: Alaninaminotransferase; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; AST: Aspartataminotransferase; BMA: Knochenmarkprobe; BOR: bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response); CHF: kongestive Herinsuffizienz; CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); CT: Computertomographie; DOR: Duration of Response; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; eCRF: elektronische Patientenakte (electronic case report form); EKG: Elektrokardiogram; 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); EOT: Behandlungsende (end of treatment); EQ-5D-5L: EuroQol Five Dimension Scale; FCBP: Frauen im gebärfähigen Alter (Females of Childbearing Potential); FISH: Fluoreszenz in situ Hybridisierung; FLC: Freie leichte Ketten (Free Light Chain); G-CSF: Granulozytenkolonie-stimulierendem Faktor (granulocyte colony stimulating factor); HCV: Hepatitis C Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life); IMiD: Immunmodulatorische IMiD-Medikamente (Immunomodulatory imide drugs); IMWG: International Myeloma Working Group; IKd: Therapie mit Isatuximab, IR: Infusionsreaktion; IRC: Unabhängiges Review Committee (Independent Review Commitee); IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intent-to-treat; Kd: Kontrolltherapie; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; MDRD: Ernährungsumstellung bei Nierenerkrankungen (Modification of Diet in Renal Disease); MM: Multiples Myelom; MR: Minimales Ansprechen (Minimal Response); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Disease); MRT: Magnetresonanztomographie; NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology for Adverse Events; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben; PCSA: potentielle klinische Abnormalitäten; PD: progressives Fortschreiten der Erkrankung (progressive disease); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PK: Pharmakokinetik; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); PRO: Patientenfragebogen (patient reported outcome); PT: preferred term; SAF: Safety Analysis Set; sCR: stringentes vollständiges Ansprechen (stringent complete reponse); R-ISS: Revised International Staging System; SOC: Sytemorganklasse; TEAE: durch die Behandlung verursachtes unerwünschtes Ereignis (treatment emergent adverse event); TLS: Tumor-Lyse-Syndrom; TT1R: Zeit bis zum ersten Ansprechen (Time To First 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)		

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 4-154 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IKEMA

Studie: IKEMA

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report (7. August 2020) (Sanofi 2020a)	A
Statistical Analysis Plan (5th März 2020) (Sanofi 2020b)	B
Clinical Trial Protocol No. 03 (02nd Juli 2018) (Sanofi 2018)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Es handelte sich um eine randomisierte Studie. Die Behandlungen wurden nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 3:2 (IKd:Kd) zugeteilt.

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und Revised International Staging System (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert), wurde mittels eines Computer-generierten zentralisierten Randomisierungssystems (Interactive Response Technology, IRT) durchgeführt und erfolgte rein zufällig.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt, dies galt sowohl für die Patienten als auch für die Behandler; verblindet war jedoch das Review-Komitee (IRC)

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, Patienten waren unverblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, die Prüfärzte waren unverblindet gegenüber der zugewiesenen Behandlung. Diese war den Prüfärzten allerdings nicht im Voraus bekannt, sondern wurde nach Einschluss in die Studie mittels eines Computer-generierten zentralisierten Randomisierungssystems zugeteilt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Ein Abgleich der Angaben der Quellen der Studie (A, B, C) ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im Studienbericht dargestellten Analysen der im Dossier betrachteten Endpunkte folgen der im statistischen Analyseplan bzw. im Studienprotokoll präspezifizierten Auswertungsstrategie

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 Zuteilung der Behandlung erfolgte rein zufällig mittels eines Computer-generierten zentralisierten Randomisierungssystem (Interactive Response Technology, IRT). Durch die fehlende Verblindung besteht grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial, das je Endpunkt unterschiedlich ist und sich deshalb für die dargestellten Ergebnisse dort niederschlägt. 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: Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (progression free survival, PFS und PFS 2)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene Studie, allerdings wurde die Bewertung des Endpunkts PFS durch ein verblindetes unabhängiges Komitee (Independent Review Commitee, IRC) durchgeführt. Im Hinblick auf den Endpunkt PFS 2 war auch der Bewerter unverblindet, da die Bewertung durch den Prüfarzt erfolgte.

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 Progressionsfreies Überleben 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. Die im Studienbericht dargestellten Analysen der im Dossier betrachteten Endpunkte folgen der im statistischen Analyseplan bzw. im Studienprotokoll präspezifizierten Auswertungsstrategie.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben 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 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 (PFS) von einem verblindeten unabhängigen Komitee (Independent Review Committee, IRC) durchgeführt wurde. Die Bewertung von PFS 2 erfolgte allerdings durch den unverblindeten Prüfarzt, der allerdings dieselben klar definierten und objektiven Kriterien für die Bewertung heranzog. 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: 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, allerdings wurden alle Endpunkte durch ein verblindetes unabhängiges Komitee (Independent Review Commitee, IRC) bewertet.

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. Die im Studienbericht dargestellten Analysen der im Dossier betrachteten Endpunkte folgen der im statistischen Analyseplan bzw. im Studienprotokoll präspezifizierten Auswertungsstrategie

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben 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: Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Open-Label-Studie, allerdings wurde die Bewertung des Endpunkts durch ein verblindetes unabhängiges Komitee (Independent Review Commitee, 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 Gesamtansprechrate 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. Die im Studienbericht dargestellten Analysen der im Dossier betrachteten Endpunkte folgen der im statistischen Analyseplan bzw. im Studienprotokoll präspezifizierten Auswertungsstrategie

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben 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 der Endpunkt Gesamtansprechrate 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 des Ansprechens 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 Gesamtansprechrate.

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 um eine Open-Label-Studie, allerdings wurde die Bewertung des Endpunkts durch ein verblindetes unabhängiges Komitee (Independent Review Commitee, 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 ‚Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser' 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. Die im Studienbericht dargestellten Analysen der im Dossier betrachteten Endpunkte folgen der im statistischen Analyseplan bzw. im Studienprotokoll präspezifizierten Auswertungsstrategie

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben 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 der Endpunkt TT1R auf Basis von klar definierten, objektiven Kriterien erfasst wurde (IMWG-Kriterien). Weiterhin ist keine Beeinflussung der Ergebnisse des Endpunkts TT1R zu erwarten, da die Beurteilung der Krankheitsprogression bzw. die Bewertung des Ansprechens 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 ‚Zeit bis zum ersten Ansprechen'.

Endpunkt: Negative minimale Resterkrankung (minimal residual disease; MRD)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Open-Label-Studie, allerdings wurde die Bewertung des Endpunkts durch ein verblindetes unabhängiges Komitee (Independent Review Commitee, 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 Negative minimale Resterkrankung 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. Die im Studienbericht dargestellten Analysen der im

Dossier betrachteten Endpunkte folgen der im statistischen Analyseplan bzw. im Studienprotokoll präspezifizierten Auswertungsstrategie

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben 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 der Endpunkt Negative minimale Resterkrankung auf Basis von klar definierten, objektiven Kriterien erfasst wurde. Weiterhin ist keine Beeinflussung der Ergebnisse des Endpunkts MRD zu erwarten, da die Auswertung der Proben, die zur Beurteilung des Vorliegens einer minimalen Resterkrankung in einem Zentrallabor mittels eines standardisierten Verfahrens (clonoSEQ® Assay Version 2.0) erfolgte. 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 Negative minimale Resterkrankung.

Endpunkt: Zeit bis zur Progression (time to progression; TTP)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Open-Label-Studie, allerdings wurde die Bewertung des Endpunkts durch ein verblindetes unabhängiges Komitee (Independent Review Commitee, 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** ☐ **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. Die im Studienbericht dargestellten Analysen der im Dossier betrachteten Endpunkte folgen der im statistischen Analyseplan bzw. im Studienprotokoll präspezifizierten Auswertungsstrategie

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben 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 der Endpunkt Zeit bis zur Progression auf Basis von klar definierten, objektiven Kriterien (IMWG Kriterien) erfasst wurde. 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 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 Zeit bis zur Progression.

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 76,6 % für den IKd- und 78,5 % für den Kd-Arm. Die erwartete Anzahl an Fragebögen entspricht der Anzahl an Patienten, die zum Zeitpunkt der Visite noch nicht verstorben waren.

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. Die im Studienbericht dargestellten Analysen der im Dossier betrachteten Endpunkte folgen der im statistischen Analyseplan bzw. im Studienprotokoll präspezifizierten Auswertungsstrategie

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 76,6 % für den IKd- und 78,5 % für den Kd-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 76,6 % für den IKd- und 78,5 % für den Kd-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. Die im Studienbericht dargestellten Analysen der im Dossier betrachteten Endpunkte folgen der im statistischen Analyseplan bzw. im Studienprotokoll präspezifizierten Auswertungsstrategie

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 76,6 % für den IKd- und 78,5 % für den Kd-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-5L

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-5L 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 76,6 % für den IKd- und 78,5 % für den Kd-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. Die im Studienbericht dargestellten Analysen der im Dossier betrachteten Endpunkte folgen der im statistischen Analyseplan bzw. im Studienprotokoll präspezifizierten Auswertungsstrategie

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 76,6 % für den IKd- und 78,5 % für den Kd-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-5L.

Endpunkte: Unerwünschte Ereignisse (UE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene Studie. Der behandelnde Arzt, welcher die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE dokumentiert, ist nicht verblindet.

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 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 1,1 % (2 von 179 Patienten) für den IKd und 0,8 % (1 von 123 Patienten) für den Kd-Arm und ist somit deutlich unter 5 %. Dementsprechend wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

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. Die im Studienbericht dargestellten Analysen der im

Dossier betrachteten Endpunkte folgen der im statistischen Analyseplan bzw. im Studienprotokoll präspezifizierten Auswertungsstrategie

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**	**Jegliche UE**
☐ **niedrig**	☒ **hoch**	**Milde und moderate UE (CTCAE Grad 1-2)**
☒ **niedrig**	☐ **hoch**	**Schwere UE (CTCAE Grad 3-4)**
☒ **niedrig**	☐ **hoch**	**Schwerwiegende UE (SUE)**
☒ **niedrig**	☐ **hoch**	**UE, zum Therapieabbruch führend**

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. Da gegenüber der ITT-Population nur 2 Patienten (IKd-Arm) bzw 1 Patient (Kd-Arm) ausgeschlossen wurden, 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. Zudem beinhalten die Endpunkte jegliche UE und milde und moderate UE einen Anteil nicht patientenrelevanter Endpunkte wie z. B. Laborparameter geringer Schweregrade (Grad 1 oder 2) und mischen diese Ergebnisse mit denen patientenrelevanter UE hoher Schweregrade. Dies führt endpunktspezifisch zu einer Verzerrung der Ergebnisse für jegliche UE und UE CTCAE Grad 1-2.
Da die Endpunkte schwere und schwerwiegenden UE durch objektive Kriterien definiert werden, kann eine Verzerrung dieser 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 Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate 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: