

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Isatuximab (SARCLISA®)*

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

### **Modul 4 C**

*Isatuximab in Kombination mit Bortezomib,  
Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des  
neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei  
Erwachsenen, die für eine autologe  
Stammzelltransplantation nicht geeignet sind*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                                       | Seite     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Tabellenverzeichnis.....</b>                                                                                       | <b>4</b>  |
| <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>                                                                                    | <b>10</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>                                                                                    | <b>17</b> |
| <b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen .....</b>                                                                     | <b>23</b> |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 .....                                                                     | 24        |
| 4.2 Methodik.....                                                                                                     | 39        |
| 4.2.1 Fragestellung.....                                                                                              | 39        |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....                                           | 41        |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung .....                                                                                   | 44        |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....                                                               | 44        |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....                                                                      | 44        |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....                                                    | 45        |
| 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des GBA .....                                                                     | 47        |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....                                                                            | 48        |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise .....                                                                  | 48        |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....                                                                         | 50        |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....                                   | 50        |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....                                                      | 50        |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen.....                                                                                            | 68        |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....                                                                                   | 69        |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....                                                       | 71        |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....                                                                                    | 74        |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....                                       | 77        |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                      | 77        |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                          | 77        |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....                                                             | 77        |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....                                                   | 79        |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....                                  | 81        |
| 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....                                                  | 82        |
| 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                   | 83        |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 85        |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....                                                                 | 85        |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....                                                                  | 102       |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....                                                    | 103       |
| 4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT .....                                                                                        | 103       |
| 4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT .....                                                                                    | 107       |
| 4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT .....                                                                                    | 112       |

|             |                                                                                                             |     |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.3.1.3.1.3 | Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT .....                                                              | 224 |
| 4.3.1.3.1.4 | Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse –<br>RCT .....                                     | 271 |
| 4.3.1.3.2   | Subgruppenanalysen – RCT .....                                                                              | 320 |
| 4.3.1.3.2.1 | Subgruppenanalysen für die Endpunkte zu Mortalität – RCT .....                                              | 342 |
| 4.3.1.3.2.2 | Subgruppenanalysen für die Endpunkte zu Morbidität – RCT .....                                              | 343 |
| 4.3.1.3.2.3 | Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur<br>gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT .....                 | 358 |
| 4.3.1.3.2.4 | Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Sicherheit und<br>Verträglichkeit – RCT .....                      | 367 |
| 4.3.1.3.2.5 | Subgruppenanalysen – Gesamtfazit – RCT .....                                                                | 373 |
| 4.3.1.4     | Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....                                                              | 373 |
| 4.3.2       | Weitere Unterlagen.....                                                                                     | 373 |
| 4.3.2.1     | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....                                   | 373 |
| 4.3.2.1.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte<br>Vergleiche .....                            | 373 |
| 4.3.2.1.2   | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....                                                   | 374 |
| 4.3.2.1.3   | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....                                                                 | 374 |
| 4.3.2.1.3.1 | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....                                                         | 374 |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....                                                     | 377 |
| 4.3.2.1.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ...                                       | 377 |
| 4.3.2.2     | Nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                             | 377 |
| 4.3.2.2.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte<br>vergleichende Studien .....                   | 377 |
| 4.3.2.2.2   | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....                                       | 378 |
| 4.3.2.2.3   | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....                                            | 379 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....                                             | 379 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende<br>Studien.....                                      | 380 |
| 4.3.2.2.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte<br>vergleichende Studien .....                     | 381 |
| 4.3.2.3     | Weitere Untersuchungen.....                                                                                 | 381 |
| 4.3.2.3.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....                                          | 381 |
| 4.3.2.3.2   | Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....                                                           | 382 |
| 4.3.2.3.3   | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....                                                                 | 382 |
| 4.3.2.3.3.1 | <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....                                                                | 382 |
| 4.3.2.3.3.2 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....                                                           | 383 |
| 4.3.2.3.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen .....                                           | 383 |
| 4.4         | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....                                 | 384 |
| 4.4.1       | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....                                                             | 384 |
| 4.4.2       | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit<br>und Ausmaß .....                 | 385 |
| 4.4.3       | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer<br>Zusatznutzen besteht .....            | 397 |
| 4.5         | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....                                  | 397 |
| 4.5.1       | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....                                                       | 397 |
| 4.5.2       | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und<br>weiterer Untersuchungen ..... | 397 |

|                                                                                                                                                         |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....  | 398        |
| 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten.....                                                                                                            | 398        |
| 4.6 Referenzliste .....                                                                                                                                 | 399        |
| <b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....</b>                                                                            | <b>408</b> |
| <b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/<br/>Studienergebnisdatenbanken .....</b>                                                    | <b>412</b> |
| <b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente<br/>mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) .....</b> | <b>414</b> |
| <b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in<br/>Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) .....</b>            | <b>415</b> |
| <b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>                                                                                   | <b>433</b> |
| <b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....</b>                                                                       | <b>465</b> |

**Tabellenverzeichnis**

|                                                                                                                                                                                  | <b>Seite</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien.....                                                                                                                     | 25           |
| Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens von Isa-VRd vs. VRd für patientenrelevante Endpunkte.....                                                                                  | 29           |
| Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien.....                                                                                                                     | 42           |
| Tabelle 4-4: Patientenrelevante Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Isatuximab .....                                                                                    | 53           |
| Tabelle 4-5: Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte PFS, MRD-Negativitätsrate, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und EQ-5D VAS der IMROZ-Studie .....                               | 70           |
| Tabelle 4-6: A priori und post-hoc definierte Subgruppenanalysen der IMROZ-Studie .....                                                                                          | 72           |
| Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                  | 78           |
| Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                    | 79           |
| Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....               | 82           |
| Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                     | 83           |
| Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                        | 84           |
| Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                      | 86           |
| Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                               | 88           |
| Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – IMROZ-Studie (Gesamtpopulation).....                                         | 89           |
| Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – IMROZ-Studie (Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ )..... | 94           |
| Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                               | 102          |
| Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                          | 103          |
| Tabelle 4-18: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS).....                                                                                                                  | 107          |
| Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                         | 107          |
| Tabelle 4-20: Ergebnisse für OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                | 108          |
| Tabelle 4-21: Operationalisierung von Progressionsfreiem Überleben (PFS) .....                                                                                                   | 112          |

|                                                                                                                                                                                            |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                     | 113 |
| Tabelle 4-23: Ergebnisse für PFS (nach IRC) und die Sensitivitätsanalysen PFS (Beurteilung durch Prüfarzt) und PFS2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                      | 115 |
| Tabelle 4-24: Operationalisierung von Progressionsfreier Zeit (TTP) .....                                                                                                                  | 122 |
| Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreie Zeit (TTP) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                           | 123 |
| Tabelle 4-26: Ergebnisse für TTP nach IRC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                | 124 |
| Tabelle 4-27: Operationalisierung von Gesamtansprechrate (ORR) und Bestem Gesamtansprechen (BOR) .....                                                                                     | 128 |
| Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtansprechrate (ORR) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                               | 129 |
| Tabelle 4-29: Ergebnisse für ORR und BOR nach IRC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                        | 130 |
| Tabelle 4-30: Operationalisierung von Zeit bis zum ersten Ansprechen (TT1R) und Dauer des Ansprechens (DOR) .....                                                                          | 134 |
| Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Zeit bis zum ersten Ansprechen (TT1R) und Dauer des Ansprechens (DOR) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 135 |
| Tabelle 4-32: Ergebnisse für die TT1R nach IRC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                           | 137 |
| Tabelle 4-33: Ergebnisse für DOR nach IRC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                | 140 |
| Tabelle 4-34: Operationalisierung von MRD-Negativitätsrate (Anteil der Patienten mit negativem MRD-Status) .....                                                                           | 143 |
| Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt MRD-Negativitätsrate (Anteil Patienten mit negativem MRD-Status) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....       | 144 |
| Tabelle 4-36: Ergebnisse für MRD-Negativitätsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                        | 145 |
| Tabelle 4-37: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) .....                                                                                                                  | 149 |
| Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                          | 150 |
| Tabelle 4-39: Rücklaufquote des Fragebogens EORTC QLQ-C30 für die zu erwartenden Fragebögen der ITT-Population .....                                                                       | 151 |
| Tabelle 4-40: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID $\geq$ 10 Punkte) .....         | 154 |
| Tabelle 4-41: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID $\geq$ 10 Punkte) .....              | 177 |

|                                                                                                                                                                                                                                          |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-42: Operationalisierung von EORTC QLQ-MY20 (Symptomskalen).....                                                                                                                                                                | 197 |
| Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 (Symptomskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                        | 198 |
| Tabelle 4-44: Rücklaufquote des Fragebogens EORTC QLQ-MY20 für die zu erwartenden Fragebögen der ITT-Population .....                                                                                                                    | 199 |
| Tabelle 4-45: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 (Krankheitssymptome und behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID $\geq$ 10 Punkte) ..... | 203 |
| Tabelle 4-46: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 (Krankheitssymptome und behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID $\geq$ 10 Punkte).....       | 208 |
| Tabelle 4-47: Operationalisierung von EQ-5D VAS.....                                                                                                                                                                                     | 213 |
| Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                                             | 214 |
| Tabelle 4-49: Rücklaufquote der EQ-5D VAS für die zu erwartenden Fragebögen der ITT-Population .....                                                                                                                                     | 215 |
| Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID $\geq$ 15 Punkte).....                                                                        | 218 |
| Tabelle 4-51: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID $\geq$ 15 Punkte).....                                                                                 | 221 |
| Tabelle 4-52: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitszustand).....                                                                                                                    | 224 |
| Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitszustand) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                            | 225 |
| Tabelle 4-54: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID $\geq$ 10 Punkte) .....                                                     | 226 |
| Tabelle 4-55: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID $\geq$ 10 Punkte)....                                                            | 241 |
| Tabelle 4-56: Operationalisierung von EORTC QLQ-MY20 (Funktionsskalen) .....                                                                                                                                                             | 256 |
| Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 (Funktionsskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                     | 257 |
| Tabelle 4-58: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID $\geq$ 10 Punkte).....                                     | 258 |
| Tabelle 4-59: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID $\geq$ 10 Punkte) .....                                         | 265 |
| Tabelle 4-60: Operationalisierung von Unerwünschten Ereignissen (UE) .....                                                                                                                                                               | 271 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte der Kategorie Sicherheit und Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                                                                          | 272 |
| Tabelle 4-62: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                                                                                                                                     | 274 |
| Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das bei $\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten ist, nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation .....                                                                       | 283 |
| Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das bei $\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....                               | 292 |
| Tabelle 4-65: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE Grad $\geq 3$ ), das bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten ist, nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation .....                                        | 300 |
| Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE Grad $\geq 3$ ), das bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten ist, nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ ..... | 303 |
| Tabelle 4-67: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE, das bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten ist, nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation .....                                                                       | 307 |
| Tabelle 4-68: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE, das bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten ist, nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....                                | 309 |
| Tabelle 4-69: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation .....                                                                                                                                                              | 311 |
| Tabelle 4-70: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....                                                                                                                       | 314 |
| Tabelle 4-71: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten des ersten UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                                                                                               | 318 |
| Tabelle 4-72: Matrix der berichteten Subgruppenanalysen (Teil 1 von 2).....                                                                                                                                                                                                                                                | 322 |
| Tabelle 4-73: Matrix der berichteten Subgruppenanalysen (Teil 2 von 2).....                                                                                                                                                                                                                                                | 324 |
| Tabelle 4-74: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt – Gesamtpopulation (Teil 1 von 2) .....                                                                                                                                                                                                    | 326 |
| Tabelle 4-75: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt – Gesamtpopulation (Teil 2 von 2) .....                                                                                                                                                                                                    | 334 |
| Tabelle 4-76: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) für PFS (IRC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation .....                                                                                                               | 343 |



|                                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-77: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) für ORR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation .....                                                                          | 344 |
| Tabelle 4-78: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation .....    | 346 |
| Tabelle 4-79: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation.....          | 349 |
| Tabelle 4-80: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) für EORTC QLQ-MY20 (Symptomskalen) – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation .....   | 353 |
| Tabelle 4-81: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) für EORTC QLQ-MY20 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation .....        | 355 |
| Tabelle 4-82: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) für EQ-5D VAS - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation .....                        | 357 |
| Tabelle 4-83: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation .....  | 358 |
| Tabelle 4-84: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) - Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation.....        | 360 |
| Tabelle 4-85: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) für EORTC QLQ-MY20 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation ..... | 364 |
| Tabelle 4-86: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) für EORTC QLQ-MY20 (Funktionsskalen) - Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation .....      | 365 |
| Tabelle 4-87: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation.....                                      | 367 |
| Tabelle 4-88: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) für Jegliche UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation.....                                                   | 369 |

|                                                                                                                                                                                                                                                      |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-89: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) für Schwere UE (CTCAE Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation ..... | 371 |
| Tabelle 4-90: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) für Schwerwiegende UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation .....                 | 372 |
| Tabelle 4-91: Liste der eingeschlossenen Studien .....                                                                                                                                                                                               | 373 |
| Tabelle 4-92: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....                                                                                                                                                        | 374 |
| Tabelle 4-93: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden .....                                                                                                                  | 375 |
| Tabelle 4-94: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....                                                                                                                                                                                           | 375 |
| Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....                                                                                                                                           | 376 |
| Tabelle 4-96: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche .....                                                                                                                                                                   | 376 |
| Tabelle 4-97: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....                                                                                                                                     | 378 |
| Tabelle 4-98: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....                                                                                                                                         | 379 |
| Tabelle 4-99: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....                                                                                                                                                                                           | 379 |
| Tabelle 4-100: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                                                                                                               | 380 |
| Tabelle 4-101: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen...                                                                                                                                                               | 382 |
| Tabelle 4-102: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....                                                                                                                                                                 | 382 |
| Tabelle 4-103: Ausmaß des Zusatznutzens von Isa-VRd vs. VRd für patientenrelevante Endpunkte .....                                                                                                                                                   | 387 |
| Tabelle 4-104: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens .....                                                                                                           | 397 |
| Tabelle 4-105 (Anhang): Studiendesign und -methodik für IMROZ-Studie (Studiennummer: EFC12522) .....                                                                                                                                                 | 434 |
| Tabelle 4-106 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten der IMROZ-Studie .....                                                                                                                                              | 466 |

**Abbildungsverzeichnis**

|                                                                                                                                                                                          | <b>Seite</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                        | 81           |
| Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS (ITT-Population) – Gesamtpopulation .....                                                                                         | 110          |
| Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....                                                  | 111          |
| Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS nach IRC (ITT-Population) – Gesamtpopulation .....                                                                               | 117          |
| Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS beurteilt durch Prüfarzt (ITT-Population) – Gesamtpopulation.....                                                                | 118          |
| Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS2 beurteilt durch Prüfarzt (ITT-Population) – Gesamtpopulation.....                                                               | 118          |
| Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS nach IRC (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....                                        | 119          |
| Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS beurteilt durch Prüfarzt (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....                        | 120          |
| Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS2 beurteilt durch Prüfarzt (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....                       | 121          |
| Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt TTP nach IRC (ITT-Population) – Gesamtpopulation.....                                                                               | 126          |
| Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt TTP nach IRC (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....                                       | 127          |
| Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt TT1R nach IRC (ITT-Population) – Gesamtpopulation.....                                                                              | 138          |
| Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt TT1R nach IRC (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....                                      | 139          |
| Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt DOR nach IRC (Patienten der ITT-Population mit einem Ansprechen) – Gesamtpopulation .....                                           | 141          |
| Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt DOR nach IRC (Patienten der ITT-Population mit einem Ansprechen) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....    | 142          |
| Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten (ITT-Population) – Gesamtpopulation ..... | 159          |
| Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Fatigue (ITT-Population) – Gesamtpopulation .....                     | 160          |
| Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Schmerzen (ITT-Population) – Gesamtpopulation .....                   | 161          |

|                                                                                                                                                                                                                                 |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Übelkeit/Erbrechen (ITT-Population) – Gesamtpopulation .....                                                 | 162 |
| Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe (ITT-Population) – Gesamtpopulation .....                                                            | 163 |
| Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Schlafstörungen (ITT-Population) – Gesamtpopulation .....                                                    | 164 |
| Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust (ITT-Population) – Gesamtpopulation .....                                                     | 165 |
| Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Obstipation (ITT-Population) – Gesamtpopulation .....                                                        | 166 |
| Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö (ITT-Population) – Gesamtpopulation .....                                                            | 167 |
| Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ ..... | 168 |
| Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Fatigue (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....                     | 169 |
| Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Schmerzen (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....                   | 170 |
| Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Übelkeit/Erbrechen (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....          | 171 |
| Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....                     | 172 |
| Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Schlafstörungen (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....             | 173 |
| Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....              | 174 |
| Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Obstipation (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....                 | 175 |

|                                                                                                                                                                                                                            |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....                | 176 |
| Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten (ITT-Population) – Gesamtpopulation .....                                        | 180 |
| Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Fatigue (ITT-Population) – Gesamtpopulation .....                                                            | 181 |
| Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Schmerzen (ITT-Population) – Gesamtpopulation .....                                                          | 181 |
| Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Übelkeit/Erbrechen (ITT-Population) – Gesamtpopulation .....                                                 | 182 |
| Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe (ITT-Population) – Gesamtpopulation .....                                                            | 183 |
| Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Schlafstörungen (ITT-Population) – Gesamtpopulation .....                                                    | 184 |
| Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust (ITT-Population) – Gesamtpopulation .....                                                     | 185 |
| Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Obstipation (ITT-Population) – Gesamtpopulation .....                                                        | 186 |
| Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö (ITT-Population) – Gesamtpopulation .....                                                            | 187 |
| Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ ..... | 188 |
| Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Fatigue (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....                     | 189 |
| Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Schmerzen (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....                   | 190 |
| Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Übelkeit/Erbrechen (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....          | 191 |
| Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....                     | 192 |

|                                                                                                                                                                                                                                                  |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Schlafstörungen (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....                                   | 193 |
| Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....                                    | 194 |
| Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Obstipation (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....                                       | 195 |
| Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....                                           | 196 |
| Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Krankheitssymptome (ITT-Population) – Gesamtpopulation .....                                                                 | 204 |
| Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (ITT-Population) – Gesamtpopulation .....                                        | 205 |
| Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Krankheitssymptome (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....                          | 206 |
| Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ ..... | 207 |
| Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Krankheitssymptome (ITT-Population) – Gesamtpopulation .....                                                                      | 209 |
| Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (ITT-Population) – Gesamtpopulation .....                                             | 210 |
| Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Krankheitssymptome (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....                               | 211 |
| Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....      | 212 |
| Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS (ITT-Population) – Gesamtpopulation .....                                                                                           | 219 |
| Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....                                                    | 220 |

|                                                                                                                                                                                                                                |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS (ITT-Population) – Gesamtpopulation .....                                                                              | 222 |
| Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....                                       | 223 |
| Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitszustand (ITT-Population) – Gesamtpopulation.....                                        | 230 |
| Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Physisches Empfinden (ITT-Population) – Gesamtpopulation .....                                              | 231 |
| Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion (ITT-Population) – Gesamtpopulation .....                                                    | 232 |
| Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Kognitives Empfinden (ITT-Population) – Gesamtpopulation .....                                              | 233 |
| Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Emotionales Empfinden (ITT-Population) – Gesamtpopulation .....                                             | 234 |
| Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion (ITT-Population) – Gesamtpopulation .....                                                  | 235 |
| Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitszustand (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“..... | 236 |
| Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Physisches Empfinden (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....       | 237 |
| Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....             | 238 |
| Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Kognitives Empfinden (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....       | 239 |
| Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Emotionales Empfinden (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....      | 240 |
| Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....           | 241 |

|                                                                                                                                                                                                                            |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitszustand (ITT-Population) – Gesamtpopulation.....                                         | 244 |
| Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Physisches Empfinden (ITT-Population) – Gesamtpopulation .....                                               | 245 |
| Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion (ITT-Population) – Gesamtpopulation .....                                                     | 246 |
| Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Kognitives Empfinden (ITT-Population).....                                                                   | 247 |
| Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Emotionales Empfinden (ITT-Population) – Gesamtpopulation .....                                              | 248 |
| Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion (ITT-Population) – Gesamtpopulation .....                                                   | 249 |
| Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitszustand (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ ..... | 250 |
| Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Physisches Empfinden (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....        | 251 |
| Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....              | 252 |
| Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Kognitives Empfinden (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....        | 253 |
| Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Emotionales Empfinden (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....       | 254 |
| Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....            | 255 |
| Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Zukunftsperspektive (ITT-Population) – Gesamtpopulation .....                                          | 261 |
| Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Körperbild (ITT-Population) – Gesamtpopulation .....                                                   | 262 |



|                                                                                                                                                                                                                          |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Zukunftsperspektive (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ ..... | 263 |
| Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Körperbild (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....          | 264 |
| Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Zukunftsperspektive (ITT-Population) – Gesamtpopulation .....                                             | 267 |
| Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Körperbild (ITT-Population) – Gesamtpopulation .....                                                      | 268 |
| Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Zukunftsperspektive (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....      | 269 |
| Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Körperbild (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....               | 270 |
| Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE (SAF) – Gesamtpopulation .....                                                                                                                          | 276 |
| Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE Grad $\geq 3$ ) (SAF) – Gesamtpopulation.....                                                                                                     | 277 |
| Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUE (SAF) – Gesamtpopulation .....                                                                                                                                  | 278 |
| Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten (SAF) – Gesamtpopulation.....                                                                                                   | 279 |
| Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE (SAF) - Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....                                                                                  | 280 |
| Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE Grad $\geq 3$ ) (SAF) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....                                                            | 281 |
| Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUE (SAF) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ .....                                                                                          | 282 |
| Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten (SAF) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“.....                                                           | 283 |
| Abbildung 4-104: Flowchart zur IMROZ-Studie (Datenschnitt vom 26.09.2023) .....                                                                                                                                          | 464 |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                                 |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| AIDS             | Erworbenes Immunschwächesyndrom (Acquired Immunodeficiency Syndrome)             |
| ALT              | Alanin-Aminotransferase                                                          |
| AMIce            | Arzneimittel-Informationssystem                                                  |
| AM-NutzenV       | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung                                          |
| ANCOVA           | Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)                                        |
| ASZT             | Autologe Stammzelltransplantation                                                |
| AV               | Atrioventrikulär                                                                 |
| AWG              | Anwendungsgebiet                                                                 |
| BfArM            | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte                              |
| BM               | Knochenmark (Bone Marrow)                                                        |
| BOR              | Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response)                                  |
| CD               | Cluster of Differentiation                                                       |
| CHMP             | Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use) |
| CONSORT          | Consolidated Standards of Reporting Trials                                       |
| COVID-19         | Coronavirus Disease 2019                                                         |
| CR               | Komplette Remission (Complete Response)                                          |
| CT               | Computertomographie                                                              |
| CTCAE            | Common Terminology Criteria for Adverse Events                                   |
| del              | Deletion                                                                         |
| DGHO             | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.            |
| DMC              | Data Monitoring Committee                                                        |
| DNA              | Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)                                   |
| DOR              | Dauer des Ansprechens (Duration of Response)                                     |
| ECOG-PS          | Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status                            |
| eCRF             | Elektronischer Prüfbogen (Electronic Case Report Form)                           |
| eGFR             | Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)    |
| EKG              | Elektrokardiogramm                                                               |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                                                           |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EMA              | Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)                                               |
| EMBASE           | Excerpta Medica Database                                                                                   |
| 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 |
| EOT              | End of Treatment                                                                                           |
| ePRO             | Patientenberichteter Endpunkt in elektronischer Form (Electronic Patient-Reported Outcome)                 |
| EQ-5D-5L         | EuroQol 5 Dimensions 5 Level                                                                               |
| EQ-5D VAS        | EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale                                                                 |
| EU-CTR           | EU Clinical Trials Register                                                                                |
| EudraCT          | European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database                                        |
| FDA              | Food and Drug Administration                                                                               |
| FISH             | Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung                                                                         |
| FLC              | Freie Leichtkette (Free Light Chain)                                                                       |
| FU               | Follow-up                                                                                                  |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss                                                                                |
| GCP              | Gute Klinische Praxis (Good Clinical Practice)                                                             |
| G-CSF            | Granulozyten Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte Colony-stimulating Factor)                         |
| HA               | Hepatitis A                                                                                                |
| HB               | Hepatitis B                                                                                                |
| HCV              | Hepatitis C Virus                                                                                          |
| HIV              | Humanes Immundefizienz-Virus                                                                               |
| HR               | Hazard Ratio bzw. Hazard Ratios                                                                            |
| HRQoL            | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life)                                        |
| i.v.             | intravenös                                                                                                 |
| ICTRP            | International Clinical Trials Registry Platform                                                            |
| Ig               | Immunglobulin                                                                                              |
| IgA              | Immunglobulin A                                                                                            |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                                     |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| IgD              | Immunglobulin D                                                                      |
| IgE              | Immunglobulin E                                                                      |
| IgG              | Immunglobulin G                                                                      |
| IgM              | Immunglobulin M                                                                      |
| IMP              | Prüfpräparat (Investigational Medicinal Product)                                     |
| IMWG             | International Myeloma Working Group                                                  |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen                     |
| IR               | Infusionsbedingte Reaktion                                                           |
| IRC              | Independent Review Committee                                                         |
| IRT              | Interactive Response Technology                                                      |
| Isa-Rd           | Isatuximab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason                           |
| Isa-VRd          | Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason               |
| ISS              | International Staging System                                                         |
| ITT              | Intention-to-treat                                                                   |
| IU               | Internationale Einheit (International Unit)                                          |
| k.A.             | Keine Angabe                                                                         |
| KG               | Körpergewicht                                                                        |
| KI               | Konfidenzintervall bzw. Konfidenzintervalle                                          |
| KOF              | Körperoberfläche                                                                     |
| LDH              | Laktatdehydrogenase                                                                  |
| LOCF             | Last Observation Carried Forward                                                     |
| LS-MW            | Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean)                                    |
| LS-MWD           | Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (Least-Squares Mean Difference)                |
| Max              | Maximum                                                                              |
| MCID             | Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference)   |
| MDRD             | Modifikation der Diät bei Nierenerkrankungen (Modification of Diet in Renal Disease) |
| MedDRA           | Medical Dictionary for Regulatory Activities                                         |
| MEDLINE          | Medical Literature Analysis and Retrieval System Online                              |
| Min              | Minimum                                                                              |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                                                               |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MM               | Multiples Myelom                                                                                               |
| M-Protein        | Monoklonales Protein                                                                                           |
| MR               | Minimales Ansprechen (Minimal Response)                                                                        |
| MRD              | Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)                                                             |
| MRT              | Magnet-Resonanz-Tomographie                                                                                    |
| MW               | Mittelwert                                                                                                     |
| N                | Anzahl der Patienten in der Analysepopulation                                                                  |
| n                | Anzahl der Patienten mit Ereignis                                                                              |
| n.b.             | Nicht berechenbar                                                                                              |
| NCI              | National Cancer Institute                                                                                      |
| NCT              | National Clinical Trial                                                                                        |
| NDMM             | Neu diagnostiziertes Multiples Myelom                                                                          |
| NE               | Nicht evaluierbar                                                                                              |
| NGS              | Next Generation Sequencing                                                                                     |
| NRI              | Non-Responder Imputation                                                                                       |
| OR               | Odds Ratio                                                                                                     |
| ORR              | Gesamtansprechrate (Overall Response Rate)                                                                     |
| OS               | Gesamtüberleben (Overall Survival)                                                                             |
| PD               | Krankheitsprogress (Progressive Disease)                                                                       |
| PDy              | Pharmakodynamik                                                                                                |
| PFS              | Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)                                                       |
| PFS2             | Progressionsfreies Überleben in der nächsten Therapielinie (Progression-Free Survival on Next Line of Therapy) |
| PK               | Pharmakokinetik                                                                                                |
| PR               | Partielle Remission (Partial Response)                                                                         |
| PRO              | Patientenberichteter Endpunkt (Patient Reported Outcome) bzw. Patientenberichtete Endpunkte                    |
| PT               | Preferred Term nach MedDRA                                                                                     |
| pT1              | Einwachsen (Infiltration) unter die Schleimhaut (Tumor Invading Into the Lamina Propria)                       |
| pTa              | Nicht invasives Karzinom der Schleimhaut (Urothel) (Noninvasive Papillary Urothelial Carcinoma)                |
| pTis             | Carcinoma in situ                                                                                              |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                                                                                     |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| QoL              | Lebensqualität (Quality of Life)                                                                                                     |
| RCT              | Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) bzw. randomisierte kontrollierte Studien                            |
| RD               | Risikodifferenz                                                                                                                      |
| R-ISS            | Revised International Staging System                                                                                                 |
| RKI              | Robert Koch-Institut                                                                                                                 |
| RNA              | Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)                                                                                                  |
| RR               | Relatives Risiko                                                                                                                     |
| s.c.             | Subkutan                                                                                                                             |
| SAG              | Wissenschaftliche Beratungsgruppe (Scientific Advisory Group)                                                                        |
| SAP              | Statistischer Analyseplan                                                                                                            |
| SAF              | Sicherheitsanalyseset (Safety Analysis Set)                                                                                          |
| sCR              | Stringente komplette Remission (Stringent Complete Response)                                                                         |
| SE               | Standardfehler (Standard Error)                                                                                                      |
| sFLC             | Freie Leichtketten im Serum (Serum Free Light Chain)                                                                                 |
| SGB              | Sozialgesetzbuch                                                                                                                     |
| SMQs             | Standardised MedDRA Queries                                                                                                          |
| SOC              | System Organ Class nach MedDRA                                                                                                       |
| SD               | Standardabweichung (Standard Deviation)                                                                                              |
| SPD              | Summe der Produkte aus den maximalen senkrechten Durchmessern der gemessenen Läsionen                                                |
| SUE              | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bzw. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse                                                   |
| SZT              | Stammzelltransplantation                                                                                                             |
| t                | Translokation                                                                                                                        |
| TEAE             | Unter der Behandlung auftretendes unerwünschtes Ereignis bzw. auftretende unerwünschte Ereignisse (Treatment Emergent Adverse Event) |
| TT1R             | Zeit bis zum ersten Ansprechen (Time to First Response)                                                                              |
| TTBR             | Zeit bis zum besten Ansprechen (Time to Best Response)                                                                               |
| TTP              | Progressionsfreie Zeit (Time to Progression)                                                                                         |
| UE               | Unerwünschtes Ereignis bzw. unerwünschte Ereignisse                                                                                  |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                                                                 |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| UESI             | Unerwünschtes Ereignis bzw. unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest) |
| ULN              | Obere Grenze der Norm (Upper Limit of Normal)                                                                    |
| VAS              | Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)                                                                     |
| VerfO            | Verfahrensordnung                                                                                                |
| VGPR             | Sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Response)                                                       |
| VRd              | Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason                                                       |
| WHO              | World Health Organization                                                                                        |
| WOCBP            | Frau im gebärfähigen Alter (Woman of Childbearing Potential)                                                     |
| zVT              | Zweckmäßige Vergleichstherapie                                                                                   |

Zur besseren Lesbarkeit wird in diesem Dossier auf geschlechtsspezifische Endsilben verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

#### 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 (SARCLISA®) ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind (Sanofi 2025). Im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 30. November 2023 legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) die Zielpopulation einschließlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für das Anwendungsgebiet (AWG) fest (G-BA 2023). Hieraus ergibt sich folgende Fragestellung:

Wie sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (Isa-VRd), indiziert zur Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom (NDMM), die für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht geeignet sind, gegenüber der vom G-BA definierten zVT hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit zu bewerten?

##### Datenquellen

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurde die folgende Population betrachtet: Erwachsene mit NDMM, die für eine ASZT nicht geeignet sind.

Zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens von Isatuximab im AWG liegt mit der IMROZ-Studie eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie vor. Diese Zulassungsstudie untersucht die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Vierfachkombination Isa-VRd gegenüber der Dreifachkombination Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (VRd) bei erwachsenen Patienten mit NDMM, die nicht für eine ASZT geeignet sind. Der aktive Kontrollarm der Studie (VRd) erfüllt somit die Voraussetzungen für die durch den G-BA im Beratungsgespräch festgesetzte zVT. Damit liegt für Isatuximab im vorliegenden AWG für den Nachweis des Zusatznutzens von Isatuximab gegenüber der zVT eine hochwertige direktvergleichende, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie vor.

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Isatuximab erfolgte auf Basis patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Die Endpunkte werden entsprechend der AM-NutzenV dargestellt (BMJV 2023).

##### 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 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien

| Kategorie           | Einschlusskriterien |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ausschlusskriterien |                                                                                                                                |
|---------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Patientenpopulation | E1                  | Behandlung des NDMM bei Erwachsenen, die für eine ASZT nicht geeignet sind                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | A1                  | Andere Patientenpopulationen                                                                                                   |
| Intervention        | E2                  | Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason in zugelassener Dosierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | A2                  | Andere Dosierung oder Formulierung von Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomid oder Dexamethason oder andere Medikation            |
| Vergleichstherapie  | E3                  | In jeweils zugelassener Dosierung:<br>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason<br>oder<br>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison<br>oder<br>Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison<br>oder<br>Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason<br>oder<br>Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison<br>oder<br>Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) | A3                  | Andere Vergleichstherapien<br>Vergleichstherapien in anderer als gemäß Fachinformation empfohlener Dosierung oder Formulierung |
| Endpunkte           | E4                  | Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | A4                  | Kein patientenrelevanter Endpunkt gemäß E4<br>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                  | -                                                                                                                              |

| Kategorie                                                                                                                                                    | Einschlusskriterien |                                                                                                                                      | Ausschlusskriterien |                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 Studien ohne verfügbare Ergebnisse |
| Studienstatus                                                                                                                                                | E9                  | Studien, für die Ergebnisse vorliegen                                                                                                | A9                  | Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen                                                    |
| ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; NDMM: Neu diagnostiziertes Multiples Myelom; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial). |                     |                                                                                                                                      |                     |                                                                                                                                                        |

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

Zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens von Isatuximab im AWG liegt mit der IMROZ-Studie eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie vor. Diese Zulassungsstudie untersucht die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Vierfachkombination Isa-VRd gegenüber der Dreifachkombination VRd bei erwachsenen Patienten mit NDMM, die nicht für eine ASZT geeignet sind. Der aktive Kontrollarm der Studie (VRd) erfüllt somit die Voraussetzungen für die durch den G-BA im Beratungsgespräch am 30. November 2023 festgesetzte zVT. Damit liegt für Isatuximab im vorliegenden AWG für den Nachweis des Zusatznutzens von Isatuximab gegenüber der zVT eine hochwertige direktvergleichende, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie vor.

Die Bewertung erfolgte auf Studienebene und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt auf Basis des klinischen Studienberichts für die IMROZ-Studie. 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 Randomisierung der IMROZ-Studie wurde mittels einer Interactive Response Technology (IRT) durchgeführt, welches eine adäquate Erzeugung einer Randomisierungssequenz und auch eine verdeckte Gruppenzuteilung sicherstellt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Land (Nicht-China vs. China), Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre) und Revised International Staging System (R-ISS)-Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert). Um den Einfluss des offenen Studiendesigns zu reduzieren, wurde die Auswertung der Angaben zum Therapieansprechen und zur Krankheitsprogression von einem verblindeten Independent Review Committee (IRC) durchgeführt und basierte auf objektiven Kriterien (International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien), sodass für die zugehörigen Endpunkte von einem niedrigen Verzerrungspotenzial gesprochen werden kann. Gleiches gilt für die Endpunkte schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE), die durch objektive Kriterien definiert waren. Lediglich für die subjektiv erhobenen Endpunkte der Fragebögen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30), European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20 (EORTC QLQ-MY20) und EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS) besteht ein Risiko für die Beeinflussung des Ergebnisses durch das Wissen des Patienten um die Behandlung, was zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial führt. Der Patientenfluss der IMROZ-Studie 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 oder sonstige Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vorhanden.

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

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Die Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von Erwachsenen mit NDMM, die für eine ASZT nicht geeignet sind, erfolgte auf Basis der randomisierten, offenen, multizentrischen, parallelen, zweiarmigen Phase-III-Studie IMROZ. Da die IMROZ-Studie Isatuximab in der Vierfachkombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason gegenüber der Dreifachkombination Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason untersucht, liegt für den Nachweis des Zusatznutzens von Isatuximab gegenüber der zVT eine hochwertige randomisierte, kontrollierte Studie vor.

Dabei wurde der Zusatznutzen anhand des Vorteils von Isa-VRd in allen patientenrelevanten Zusatznutzenkategorien – Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit – betrachtet. Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung von Isatuximab werden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte ausgewertet:

***Mortalität***

- Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

***Morbidität***

- Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS) und Progressionsfreies Überleben in der nächsten Therapielinie (Progression-Free Survival on Next Line of Therapy, PFS 2) sowie progressionsfreie Zeit (Time to Progression, TTP)
- Therapieansprechen (Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR), Zeit bis zum ersten Ansprechen (Time to First Response, TT1R), Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR), Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD)-Negativitätsrate)
- EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)
- EORTC QLQ-MY20 (Symptomskalen)
- EQ-5D VAS

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

- EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)
- EORTC QLQ-MY20 (Funktionsskalen)

***Sicherheit und Verträglichkeit***

- UE Gesamtraten
  - Jegliche UE
  - Schwere UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad  $\geq 3$
  - Schwerwiegende UE (SUE)
  - UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE aufgeteilt nach System Organ Class nach MedDRA (SOC) und Preferred Term nach MedDRA (PT)
  - Jegliche UE, die bei  $\geq 10$  Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
  - Schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ), die bei  $\geq 5$  % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
  - SUE, die bei  $\geq 5$  % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind

- UE, schwere UE und SUE von besonderem Interesse
  - Infusionsreaktionen
  - Schwangerschaft einer Patientin oder Schwangerschaft einer Partnerin eines Patienten
  - Symptomatische Überdosierung mit Studienmedikation (Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason)
  - Zusätzliche primäre Malignome

Die IMROZ-Studie wird vorwiegend in Ländern durchgeführt, die im Hinblick auf ihre Gesellschaftssysteme, Kultur und Ethnologie zu den Ländern der westlichen Welt zählen. Mehr als zwei Drittel der randomisierten Patienten waren kaukasischer Abstammung. Daher werden die dargestellten Studienergebnisse als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

Zur Ableitung des Zusatznutzens von Isa-VRd gegenüber VRd wurden die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie IMROZ (Evidenzstufe Ib) in allen patientenrelevanten Zusatznutzenkategorien – Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit – betrachtet.

Im Rahmen des Dossiers wurde neben der Gesamtpopulation der IMROZ-Studie eine zusätzliche Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“, analog zum Verfahren von Daratumumab im AWG des NDMM, die nicht für eine ASZT geeignet waren (G-BA 2024b), definiert und entsprechende Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Diese Teilpopulation zeigt über alle Endpunkte hinreichend vergleichbare Ergebnisse mit der Gesamtpopulation, sodass ein relevanter Einfluss durch die Änderung der Kriterien für die Nichteignung einer ASZT auf die Ergebnisse der IMROZ-Studie ausgeschlossen werden kann. Entsprechend erfolgte die Ableitung des Zusatznutzens für Isatuximab im Folgenden anhand der Gesamtpopulation der IMROZ-Studie.

Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens von Isa-VRd vs. VRd für patientenrelevante Endpunkte

|                                                         | Effektschätzer [95 %-KI] /<br>mediane Zeit bis zum Ereignis<br>Isa-VRd vs. VRd | Aussagesicherheit und<br>Ausmaß des Zusatznutzens |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Mortalität</b>                                       |                                                                                |                                                   |
| OS                                                      | HR = 0,78 [0,55; 1,10]<br>Mediane nicht erreicht <sup>c</sup>                  | Zusatznutzen nicht belegt                         |
| <b>Morbidität (schwere / schwerwiegende Morbidität)</b> |                                                                                |                                                   |
| PFS (nach IRC)                                          | HR = 0,60 [0,44; 0,81]<br>Median nicht erreicht vs. 54,3 Monate                | Hinweis auf einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen  |

|                                                                        | <b>Effektschätzer [95 %-KI] /<br/>mediane Zeit bis zum Ereignis<br/>Isa-VRd vs. VRd</b> | <b>Aussagesicherheit und<br/>Ausmaß des Zusatznutzens</b> |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| TTP                                                                    | HR = 0,41 [0,29; 0,60]<br>Median nicht erreicht vs. 59,7 Monate                         | Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen                |
| ORR (sCR, CR, VGPR oder PR)                                            | RR = 0,90 [0,48; 1,69]                                                                  | Zusatznutzen nicht belegt                                 |
| TT1R                                                                   | HR = 0,85 [0,69; 1,03]<br>1,5 Monate vs. 1,5 Monate                                     | Zusatznutzen nicht belegt                                 |
| DOR                                                                    | HR = 0,58 [0,42; 0,80]<br>Median nicht erreicht vs. 58,3 Monate                         | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen             |
| MRD-Negativitätsrate<br>Sensitivität 10 <sup>-5</sup> – ITT-Population | RR = 1,34 [1,11; 1,63]                                                                  | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen             |
| <b>EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)<sup>a</sup></b>                       |                                                                                         |                                                           |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte               |                                                                                         |                                                           |
| Finanzielle Schwierigkeiten                                            | HR = 0,45 [0,26; 0,79]<br>Mediane nicht erreicht <sup>c</sup>                           | Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen        |
| Fatigue                                                                | HR = 0,69 [0,48; 0,98]<br>65,4 Monate vs. 62,0 Monate                                   | Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen              |
| Dyspnoe                                                                | HR = 0,49 [0,30; 0,79]<br>Mediane nicht erreicht <sup>c</sup>                           | Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen        |
| Schlafstörungen                                                        | HR = 0,52 [0,34; 0,79]<br>Median nicht erreicht vs. 62,1 Monate                         | Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen        |
| Diarrhö                                                                | HR = 0,51 [0,35; 0,74]<br>63,6 Monate vs. 59,1 Monate                                   | Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen           |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte <sup>b</sup>       |                                                                                         |                                                           |
| Schmerzen                                                              | HR = 0,75 [0,59; 0,95]<br>6,5 Monate vs. 4,2 Monate                                     | Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen              |
| Dyspnoe                                                                | HR = 0,69 [0,54; 0,88]<br>9,5 Monate vs. 4,7 Monate                                     | Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen        |
| <b>EQ-5D-VAS</b>                                                       |                                                                                         |                                                           |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 15 Punkte               | HR = 0,61 [0,38; 0,98]<br>Mediane nicht erreicht                                        | Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen              |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte <sup>b</sup>       | HR = 0,77 [0,60; 0,999]<br>19,4 Monate vs. 7,6 Monate                                   | Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen              |

|                                                                    | Effektschätzer [95 %-KI] /<br>mediane Zeit bis zum Ereignis<br>Isa-VRd vs. VRd | Aussagesicherheit und<br>Ausmaß des Zusatznutzens        |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität                                 |                                                                                |                                                          |
| EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) <sup>a</sup>                       |                                                                                |                                                          |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte           |                                                                                |                                                          |
| Physisches Empfinden                                               | HR = 0,62 [0,41; 0,91]<br>Median nicht erreicht vs. 63,1 Monate                | Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen             |
| Emotionales Empfinden                                              | HR = 0,59 [0,36; 0,95]<br>Mediane nicht erreicht <sup>c</sup>                  | Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen             |
| EORTC QLQ-MY20 (Funktionsskalen) <sup>a</sup>                      |                                                                                |                                                          |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte           |                                                                                |                                                          |
| Zukunftsperspektive                                                | HR = 0,60 [0,38; 0,95]<br>Mediane nicht erreicht <sup>c</sup>                  | Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen             |
| Körperbild                                                         | HR = 0,60 [0,39; 0,91]<br>67,0 Monate vs. Median nicht erreicht                | Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen             |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte <sup>b</sup>   |                                                                                |                                                          |
| Zukunftsperspektive                                                | HR = 0,76 [0,60; 0,98]<br>8,4 Monate vs. 4,3 Monate                            | Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen             |
| Sicherheit und Verträglichkeit                                     |                                                                                |                                                          |
| Gesamtraten                                                        |                                                                                | Kein größerer oder geringerer Nutzen belegt <sup>d</sup> |
| Jegliche UE                                                        | HR = 1,06 [0,88; 1,29]<br>0,2 vs. 0,2 Monate                                   |                                                          |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)                                        | HR = 1,10 [0,90; 1,35]<br>1,9 vs. 2,0 Monate                                   |                                                          |
| SUE                                                                | HR = 0,91 [0,72; 1,14]<br>15,2 vs. 10,2 Monate                                 |                                                          |
| UE, die zum Therapieabbruch führten                                | HR = 0,74 [0,50; 1,08]<br>Mediane nicht erreicht <sup>c</sup>                  |                                                          |
| Jegliche UE nach SOC <sup>a</sup>                                  |                                                                                |                                                          |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | HR = 1,90 [1,38; 2,61]<br>44,1 Monate vs. Median nicht erreicht                |                                                          |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                              | HR = 0,68 [0,49; 0,95]<br>Mediane nicht erreicht <sup>c</sup>                  |                                                          |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums         | HR = 0,73 [0,55; 0,97]<br>Median nicht erreicht vs. 33,0 Monate                |                                                          |



|                                                               | Effektschätzer [95 %-KI] /<br>mediane Zeit bis zum Ereignis<br>Isa-VRd vs. VRd | Aussagesicherheit und<br>Ausmaß des Zusatznutzens |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Jegliche UE nach PT<sup>a</sup></b>                        |                                                                                |                                                   |
| Knochenschmerzen                                              | HR = 0,37 [0,17; 0,80]<br>Mediane nicht erreicht <sup>c</sup>                  |                                                   |
| Dehydratation                                                 | HR = 0,21 [0,07; 0,64]<br>Mediane nicht erreicht <sup>c</sup>                  |                                                   |
| Osteoarthritis                                                | HR = 0,39 [0,17; 0,89]<br>Mediane nicht erreicht <sup>c</sup>                  |                                                   |
| Virale Infektion der oberen<br>Atemwege                       | HR = 0,42 [0,18; 1,00]<br>Mediane nicht erreicht <sup>c</sup>                  |                                                   |
| Reaktion im Zusammenhang mit<br>einer Infusion                | HR = 21,48 [5,25; 87,80]<br>Mediane nicht erreicht <sup>c</sup>                |                                                   |
| <b>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC<sup>a</sup></b>       |                                                                                |                                                   |
| Stoffwechsel- und<br>Ernährungsstörungen                      | HR = 0,53 [0,30; 0,94]<br>Mediane nicht erreicht <sup>c</sup>                  |                                                   |
| Erkrankungen der Atemwege, des<br>Brustraums und Mediastinums | HR = 0,50 [0,27; 0,93]<br>Mediane nicht erreicht <sup>c</sup>                  |                                                   |
| <b>SUE nach SOC<sup>a</sup></b>                               |                                                                                |                                                   |
| Stoffwechsel- und<br>Ernährungsstörungen                      | HR = 0,42 [0,19; 0,96]<br>Mediane nicht erreicht <sup>c</sup>                  |                                                   |

a: In der vorliegenden Tabelle werden für die Endpunkte der EORTC-Fragebögen sowie die Auswertungen der Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC/PT nur statistisch signifikante Domänen/Terme dargestellt. Die komplette Darstellung kann dem jeweiligen Endpunktkapitel in Abschnitt 4.3.1.3.1 entnommen werden.

b: Die Ergebnisse der Responderanalysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung werden ergänzend zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

c: Der Median wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts in keinem der beiden Studienarme erreicht.

d: Für die Endpunkte UE, SUE und Schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT ergeben sich einzelne signifikante Vor- und Nachteile, die sich jedoch nicht auf den Zusatznutzen auswirken.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CR: Komplette Remission (Complete Response); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); 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; HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PR: Partielle Remission (Partial Response); PT: Preferred Term nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; sCR: Stringente komplette Remission (Stringent Complete Response); SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTP: Progressionsfreie Zeit (Time to Progression); TT1R: Zeit bis zum ersten Ansprechen (Time to First Response); UE: Unerwünschtes Ereignis; VGPR: Sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Response); VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgte für alle Patienten auf Basis der Gesamtpopulation (Hauptanalyse) der IMROZ-Studie, welche den deutschen Versorgungskontext adäquat abbildet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Subgruppeneffekte wurden gemäß den Vorgaben in der Verfahrensordnung des G-BA in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt, jedoch konnten keine endpunktübergreifenden und relevanten Effektmodifikationen festgestellt werden. Bei den vereinzelt beobachteten Subgruppeneffekten kann nicht abschließend bestimmt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch positives Ergebnis des Interaktionstests handelt. Somit wurden die Subgruppenanalysen nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben (OS)***

Für den Endpunkt OS zeigt sich in der IMROZ-Studie zum Datenschnitt vom 26. September 2023 bezüglich des HR eine positive Tendenz zugunsten von Isa-VRd im Vergleich zur zVT VRd. Der Median wurde zu diesem Zeitpunkt in beiden Studienarmen noch nicht erreicht und das Cox-Proportional-Hazards-Modell zeigt keine statistische Signifikanz (Hazard Ratio (HR) = 0,78; 95 %-Konfidenzintervall (KI) [0,55; 1,10]). Ein **Zusatznutzen** für die Nutzenkategorie Mortalität ist somit **nicht belegt**.

## **Morbidität**

Die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Isatuximab für die Nutzenkategorie Morbidität erfolgte anhand der patientenrelevanten Endpunkte PFS, TTP, Therapieansprechen (inkl. MRD-Negativität), EORTC QLQ-C30 Symptomskalen sowie der EQ-5D VAS.

### ***Progressionsfreies Überleben (PFS)***

Die Ergebnisse des patientenrelevanten Endpunkts PFS der IMROZ-Studie zum Datenschnitt vom 26. September 2023 verdeutlichen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil hinsichtlich der Verzögerung der Krankheitsprogression bei den Patienten im Isa-VRd-Arm gegenüber denjenigen im VRd-Arm (HR = 0,60; 95 %-KI [0,44; 0,81]). Für das PFS liegt nur ein signifikanter Subgruppeneffekt vor (zytogenetische Abnormalität), der zugunsten von Isa-VRd ausfällt. Es liegt somit keine eindeutige Tendenz vor, sodass eine relevante Effektmodifikation ausgeschlossen werden kann und die Ableitung des Zusatznutzens für alle Patienten über die Hauptanalyse erfolgte. Insgesamt zeigt sich für den patientenrelevanten Endpunkt PFS somit eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

### ***Progressionsfreie Zeit (TTP)***

Die Ergebnisse des patientenrelevanten Endpunkts TTP der IMROZ-Studie zum Datenschnitt vom 26. September 2023 verdeutlichen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil hinsichtlich der Verlängerung der TTP bei den Patienten im Isa-VRd-Arm gegenüber denjenigen im VRd-Arm (HR = 0,41; 95 %-KI [0,29; 0,60]). Insgesamt zeigt sich für den patientenrelevanten Endpunkt TTP somit eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht

erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und damit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

### ***Therapieansprechen***

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens hinsichtlich des Therapieansprechens wurden die Endpunkte ORR, TT1R, DOR und MRD-Negativitätsrate herangezogen.

Für die Endpunkte ORR und TT1R zeigt sich in der IMROZ-Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse des Endpunkts DOR der IMROZ Studie zum Datenschnitt vom 26. September 2023 verdeutlichen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil hinsichtlich der Verlängerung der DOR bei den Patienten im Isa-VRd-Arm gegenüber denjenigen im VRd-Arm (HR = 0,58, 95 %-KI [0,42; 0,80]). Für den patientenrelevanten Endpunkt MRD-Negativitätsrate zeigt sich in der IMROZ-Studie auf Basis der ITT-Population und einer Sensitivität von  $10^{-5}$  ein statistisch signifikanter Vorteil für Isa-VRd gegenüber VRd (Relatives Risiko (RR) = 1,34; 95 %-KI [1,11; 1,63]). Dieser statistisch signifikante Effekt zeigt sich auch in allen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der Patientenpopulation mit einer sehr guten partiellen Remission (Very Good Partial Response, VGPR) oder besser sowie des höheren Sensitivitätslevels von  $10^{-6}$ , wodurch die Hauptanalyse bestätigt wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3.3). Die Studienergebnisse zum Datenschnitt vom 26. September 2023 verdeutlichen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil hinsichtlich der höheren MRD-Negativitätsrate bei den Patienten im Isa-VRd-Arm gegenüber denjenigen im VRd-Arm über alle Analysen hinweg.

Insgesamt zeigt sich für den patientenrelevanten Endpunkt Therapieansprechen somit auf Basis der deutlich verlängerten DOR sowie der signifikant höheren MRD-Negativitätsrate eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und damit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

### ***EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 – Symptomskalen***

Die Betrachtung der Auswirkung der Behandlung auf die Krankheitssymptomatik, gemessen über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20, umfasst sowohl Responderanalysen (Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID)  $\geq 10$  Punkte) der Zeit bis zur ersten Verschlechterung als auch der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung.

Für den patientenrelevanten Endpunkt Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, zeigt sich in der IMROZ-Studie zum Datenschnitt vom 26. September 2023 in insgesamt 5 Domänen (Finanzielle Schwierigkeiten, Fatigue, Dyspnoe, Schlafstörungen und Diarrhö) ein statistisch signifikanter und patientenrelevanter Vorteil für Isa-VRd hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte.

Für die weiteren Domänen des EORTC QLQ-C30 Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Obstipation sowie die Domänen des EORTC QLQ-MY20 Krankheitssymptome und behandlungsbedingte UE zeigt sich für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die HR zeigen aber eine positive Tendenz zugunsten von Isa-VRd.

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte des patientenrelevanten Endpunktes Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, zeigt sich in der IMROZ-Studie zum Datenschnitt vom 26. September 2023 in insgesamt 2 Domänen (Schmerzen und Dyspnoe) ein statistisch signifikanter und patientenrelevanter Vorteil für Isa-VRd.

Für die weiteren Domänen des EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation und Diarrhö sowie die Domänen des EORTC QLQ-MY20 Krankheitssymptome und behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse zeigt sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die HR zeigen aber eine positive Tendenz zugunsten von Isa-VRd.

In der Erstlinientherapie ist eine anhaltende und tiefe Remission und die Erhaltung des Gesundheitszustands laut Fachgruppen eines der wichtigsten Therapieziele. Für Patienten hat daher in der Erstlinientherapie eine verzögerte dauerhafte Verschlechterung der Symptomatik eine besondere Relevanz. Daher erfolgte die Ableitung des Zusatznutzens für Isatuximab im Folgenden anhand der Auswertungen der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung. Für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik liegen mehrere Subgruppeneffekte vor, von denen einige zugunsten und einige zuungunsten von Isatuximab ausfallen. Eine eindeutige Tendenz hinsichtlich der Subgruppenanalysen konnte jedoch nicht festgestellt werden, sodass eine relevante Effektmodifikation ausgeschlossen werden kann und die Ableitung des Zusatznutzens für alle Patienten über die Hauptanalyse erfolgte.

Insgesamt bedeutet dies für die Patienten eine wesentliche Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine spürbare Linderung der Erkrankung. Für den patientenrelevanten Endpunkt EORTC QLQ-C30 zeigt sich hinsichtlich der Krankheitssymptome eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und damit auch gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

### **EQ-5D VAS**

Für den patientenrelevanten Endpunkt EQ-5D VAS zeigt sich in der IMROZ-Studie für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 15 Punkte ein statistisch signifikanter Vorteil für Isa-VRd gegenüber VRd (HR = 0,61, 95 %-KI [0,38; 0,98]). Die Studienergebnisse zum Datenschnitt vom 26. September 2023 verdeutlichen eine statistisch signifikante, später eintretende dauerhafte Verschlechterung des Gesundheitszustandes bei den Patienten im Isa-VRd-Arm gegenüber denjenigen im VRd-Arm.

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte zeigt sich in der IMROZ-Studie ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Isa-VRd gegenüber VRd (HR = 0,77, 95 %-KI [0,60; 0,999]). Die Studienergebnisse zum Datenschnitt vom 26. September 2023 verdeutlichen eine statistisch signifikante, später eintretende erste Verschlechterung des Gesundheitszustandes bei den Patienten im Isa-VRd-Arm gegenüber denjenigen im VRd-Arm.

Die Ableitung des Zusatznutzens für Isatuximab für den Endpunkt EQ-5D VAS erfolgte analog zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) anhand der Responderanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung. Für die EQ-5D VAS liegt nur ein signifikanter Subgruppeneffekt für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vor (Leberstatus), der zugunsten von Isa-VRd ausfällt. Es liegt somit keine eindeutige Tendenz vor, sodass eine relevante Effektmodifikation ausgeschlossen werden kann und die Ableitung des Zusatznutzens für alle Patienten über die Hauptanalyse erfolgte.

Insgesamt zeigt sich für die Patienten eine Verringerung von schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung und somit für den patientenrelevanten Endpunkt des EQ-5D VAS hinsichtlich des Gesundheitszustandes eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte, moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit auch gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### ***EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 – Funktionsskalen***

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der patientenrelevanten Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, zeigt sich in der IMROZ-Studie zum Datenschnitt vom 26. September 2023 in 2 Domänen (Physisches Empfinden und Emotionales Empfinden) ein statistisch signifikanter und patientenrelevanter Vorteil für Isa-VRd hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte.

Für die weiteren Domänen des EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, Kognitives Empfinden und Soziale Funktion zeigt sich für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die HR zeigen aber eine positive Tendenz zugunsten von Isa-VRd.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der patientenrelevanten Funktionsskalen des EORTC QLQ-MY20, zeigt sich in der IMROZ-Studie zum Datenschnitt vom 26. September 2023 ebenfalls in 2 Domänen (Zukunftsperspektive und Körperbild) ein statistisch signifikanter und patientenrelevanter Vorteil für Isa-VRd hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte.

Hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte zeigt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der patientenrelevanten Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20, in der IMROZ-Studie zum

Datenschnitt vom 26. September 2023 in einer Domäne des EORTC QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive) ein statistisch signifikanter und patientenrelevanter Vorteil für Isa-VRd.

Für die weiteren Domänen des EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus, Physisches Empfinden, Rollenfunktion, Kognitives Empfinden, Emotionales Empfinden und Soziale Funktion sowie des EORTC QLQ-MY20 Körperbild zeigt sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die HR zeigen aber eine positive Tendenz zugunsten von Isa-VRd.

Die Ableitung des Zusatznutzens für Isatuximab für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 erfolgte analog zu den Symptomskalen anhand der Auswertungen der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung.

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen mehrere Subgruppeneffekte vor, von denen einige zugunsten und einige zuungunsten von Isa-VRd ausfallen. Eine eindeutige Tendenz hinsichtlich der Subgruppenanalysen konnte jedoch nicht festgestellt werden, sodass eine relevante Effektmodifikation ausgeschlossen werden kann und die Ableitung des Zusatznutzens für alle Patienten über die Hauptanalyse erfolgte.

Der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist, neben der Verlängerung der Überlebenszeit, eines der herausragenden Therapieziele (AWMF 2022). Dies wurde auch in vergangenen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt. (AWMF 2022; G-BA 2021, 2022a). Unter Isa-VRd konnten schwerwiegende Symptome verringert und die Lebensqualität verbessert werden. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der Funktionsskalen der patientenrelevanten Endpunkte EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20, zeigt sich gegenüber der zVT eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und damit auch gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

### **Sicherheit und Verträglichkeit**

Für die Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte jegliche UE, schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ), SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigt sich in der IMROZ-Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei der Betrachtung nach SOC und PT zeigt sich ebenfalls ein ausgeglichenes Bild. Bei UE jeglichen Schweregrades war die Zeit bis zum ersten Auftreten in der jeweiligen SOC statistisch signifikant länger zugunsten von Isa-VRd für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie für die PT Knochenschmerzen, Dehydratation, Osteoarthritis und Virale Infektion der oberen Atemwege. Nur für die SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen und die PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von VRd vor. Für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) liegen hingegen statistisch signifikante Vorteile für Isa-VRd in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUE und schwere UE) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UE) vor. Für die Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit liegen mehrere Subgruppeneffekte vor, von denen einige

zugunsten und einige zuungunsten von Isa-VRd ausfallen. Eine eindeutige Tendenz hinsichtlich der Subgruppenanalysen konnte jedoch nicht festgestellt werden, sodass die Ableitung des Zusatznutzens für alle Patienten über die Hauptanalyse erfolgte. Trotz des Vergleichs einer Vierfachkombination gegenüber einer Dreifachkombination zeigt sich somit ein insgesamt ausgeglichenes und gutes Verträglichkeitsprofil mit Vorteilen für Isa-VRd in einzelnen SUE und schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ). In der Gesamtbetrachtung der Kategorie Sicherheit und Verträglichkeit ergibt sich daher **kein Hinweis für einen geringeren oder größeren Nutzen**.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Zusammenfassend zeigt sich für Isa-VRd im Vergleich zu VRd eine bisher nicht erreichte, deutlich verbesserte Wirksamkeit in Form von statistisch signifikanten Vorteilen in den Endpunkten PFS, TTP, DOR und MRD-Negativitätsrate, repräsentiert durch ein beträchtlich verlängertes PFS, eine erheblich verlängerte TTP sowie eine beträchtlich verlängerte Dauer und Tiefe des Ansprechens. Dies spiegelt sich auch in den vielen signifikanten Vorteilen von Isa-VRd hinsichtlich der durch den Patienten selbst bewerteten Symptomatik, des Gesundheitszustandes sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. Zudem zeigt sich trotz des Vergleichs einer Vierfachkombination mit einer Dreifachkombination ein ausgeglichenes und gutes Verträglichkeitsprofil, sogar mit einzelnen Vorteilen für Isa-VRd.

In der Gesamtschau ergibt sich unter Berücksichtigung der Abschwächung schwerwiegender Symptome, der für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung sowie des guten Verträglichkeitsprofils somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Isa-VRd gegenüber der zVT.

## 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 (SARCLISA®) ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind (Sanofi 2025). Im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 30. November 2023 legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) die Zielpopulation einschließlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für das Anwendungsgebiet (AWG) fest (G-BA 2023). Hieraus ergibt sich folgende Fragestellung:

Wie sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (Isa-VRd), indiziert zur Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, gegenüber der vom G-BA definierten zVT hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit zu bewerten?



## Patientenpopulation

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurde die folgende Population betrachtet: Erwachsene mit NDMM, die für eine ASZT nicht geeignet sind.

## Intervention

Isatuximab ist ein Cluster of Differentiation (CD)38-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 Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (Sanofi 2025):

- **Isatuximab** wird intravenös in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht in 6- und 4-wöchigen Zyklen verabreicht. In der Induktionsphase (4 Zyklen à 6 Wochen) wird Isatuximab in Zyklus 1 an den Tagen 1, 8, 15, 22 und 29 gegeben. In den Zyklen 2–4 wird Isatuximab an den Tagen 1, 15 und 29 verabreicht. In der Erhaltungsphase wird Isatuximab pro Zyklus (4 Wochen) alle 2 Wochen verabreicht. Ab Zyklus 18 wird Isatuximab einmal alle 4 Wochen gegeben.
- **Bortezomib** wird subkutan in einer Dosis von 1,3 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche in 6-wöchigen Zyklen für eine Dauer von 4 Zyklen verabreicht. Bortezomib wird an den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 und 32 eines 42-Tage-Zyklus verabreicht.
- **Lenalidomid** wird in einer Dosis von 25 mg pro Tag oral verabreicht. In der Induktionsphase wird Lenalidomid an den Tagen 1-14 sowie 22-35 eines 42-Tage-Zyklus verabreicht. In der Erhaltungsphase wird Lenalidomid an den Tagen 1-21 eines 28-Tage-Zyklus verabreicht.
- **Dexamethason** wird in einer Dosierung von 20 mg intravenös oder oral einmal täglich verabreicht. In der Induktionsphase wird Dexamethason an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 15, 22, 23, 25, 26, 29, 30, 32 und 33 eines 42-Tage-Zyklus verabreicht. In der Erhaltungstherapie wird Dexamethason an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus verabreicht. An den Tagen der Isatuximab-Gabe erfolgt die Gabe von Dexamethason als Prämedikation.

## Vergleichstherapie

Vom G-BA wurde die folgende zVT für die Behandlung von Patienten mit NDMM, die für eine ASZT nicht geeignet sind, bestimmt (vgl. Abschnitt 3.1 in Modul 3) (G-BA 2023):

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason  
oder
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison

oder

- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison

oder

- Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

oder

- Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)

### Endpunkte

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Isatuximab erfolgte auf Basis patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Die Endpunkte sind entsprechend der Verordnung über die AM-NutzenV dargestellt (BMJV 2023).

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

### Studientypen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Isatuximab erfolgte auf Basis der Analyse der IMROZ-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 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien

| Kategorie           | Einschlusskriterien |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ausschlusskriterien |                                                                                                                                |
|---------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Patientenpopulation | E1                  | Behandlung des NDMM bei Erwachsenen, die für eine ASZT nicht geeignet sind                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | A1                  | Andere Patientenpopulationen                                                                                                   |
| Intervention        | E2                  | Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason in zugelassener Dosierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | A2                  | Andere Dosierung oder Formulierung von Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomid oder Dexamethason oder andere Medikation            |
| Vergleichstherapie  | E3                  | In jeweils zugelassener Dosierung:<br>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason<br>oder<br>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison<br>oder<br>Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison<br>oder<br>Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason<br>oder<br>Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison<br>oder<br>Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) | A3                  | Andere Vergleichstherapien<br>Vergleichstherapien in anderer als gemäß Fachinformation empfohlener Dosierung oder Formulierung |
| Endpunkte           | E4                  | Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | A4                  | Kein patientenrelevanter Endpunkt gemäß E4<br>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                  | -                                                                                                                              |

| Kategorie                                                                                                                                                    | Einschlusskriterien |                                                                                                                                      | Ausschlusskriterien |                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 Studien ohne verfügbare Ergebnisse |
| Studienstatus                                                                                                                                                | E9                  | Studien, für die Ergebnisse vorliegen                                                                                                | A9                  | Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen                                                    |
| ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; NDMM: Neu diagnostiziertes Multiples Myelom; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial). |                     |                                                                                                                                      |                     |                                                                                                                                                        |

Die **Patientenpopulation** umfasst Erwachsene mit NDMM, die für eine ASZT nicht geeignet sind. Es wurden nur Studien eingeschlossen, die das zu untersuchende Arzneimittel Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason gemäß zugelassener **Intervention** mit gewichtsabhängiger Dosierung für Isatuximab abbilden.

Es wurden nur solche Studien berücksichtigt, bei denen der Komparator der vom G-BA festgelegten zVT entsprach: Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison, Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison, Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison oder Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie).

Damit eine Studie berücksichtigt werden konnte, musste diese wenigstens einen patientenrelevanten **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, deren Berichte nur 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 randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT), nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 03. Dezember 2024 durchgeführt. Gemäß den Vorgaben umfasste die Recherche die folgenden Datenbanken mit jeweils Ovid als Suchoberfläche:

- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) (Epub ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations)
- Excerpta Medica Database (EMBASE)
- EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)

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

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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 03. Dezember 2024. Hierbei wurden gemäß den Vorgaben die folgenden Studienregister und Studienergebnisdatenbanken durchsucht:

- clinicaltrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR) (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>)
- Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>)
- Arzneimittel-Informationssystem (AMIS), <https://portal.dimdi.de/amguifree/termsofuse.xhtml>)

Da gemäß eines aktuellen IQWiG Arbeitspapiers auf eine Suche im International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal) verzichtet werden kann, wurde diese für das vorliegende Nutzendossier nicht durchgeführt (G-BA 2024a; IQWiG 2024b).

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 GBA

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<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

*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.*

---

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



*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Eine Suche nach RCT zu Isatuximab erfolgte am 04. Dezember 2024 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 die bibliographische Literaturrecherche hinausgehen, auf der Internetseite des G-BA identifiziert.

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

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

Die Bewertung der in der systematischen Literaturrecherche identifizierten Studien erfolgte zunächst auf Titel- sowie Abstract- und abschließend auf Volltextebene. Die hierzu verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien sind Tabelle 4-3 zu entnehmen. Die Bewertung wurde von 2 Personen unabhängig voneinander durchgeführt und eventuelle Abweichungen in der Bewertung wurden bis zu einer Konsensfindung, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person, diskutiert.

Die Selektion relevanter Studien aus Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken erfolgte zunächst basierend auf den Titeln und abschließend auf Basis der Registereinträge der Studien. Die hierzu verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien sind Tabelle 4-3 zu entnehmen. Die Bewertung wurde von 2 Personen unabhängig voneinander durchgeführt und eventuelle Abweichungen in der Bewertung wurden 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 auf der Website des G-BA folgte der beschriebenen Prozedur und wurde ebenfalls von 2 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 IMROZ-Studie, einschließlich der Verzerrungsaspekte zu den einzelnen Endpunkten, wurde gemäß den Vorgaben des G-BA bewertet. Details zum Verzerrungspotenzial sind den Bewertungsbögen in 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)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> 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 erfolgte auf Basis der IMROZ-Studie. Die Charakteristika der IMROZ-Studie wurden anhand der Items 2b–14b des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements dargestellt (Anhang 4-E). Studienziele und -design, Patientenpopulation, Interventionen und Zielkriterien wurden in den Items 2b–6, Fallzahlbestimmung, Randomisierung, Verblindung und statistische Methoden in den Items 7–12 und Patientenfluss, inklusive Flow-Chart, Informationen zu Aufnahme und Behandlungsdauer der Patienten sowie zum Studienende in den Items 13–14b abgebildet.

### 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

---

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

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

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, amerikanisch indianisch/Ureinwohner Alaskas, Ureinwohner Hawaiis/anderer pazifischer Inseln, nicht berichtet, unbekannt)
- Ethnie (hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht berichtet, unbekannt)
- Geographische Region (Europa, Nordamerika, Asien, andere Länder)
- Gewicht (kg)
- Körperoberfläche (m<sup>2</sup>)

### ***Krankheitsspezifische Charakteristika***

- Zeit von der Erstdiagnose des Multiplen Myeloms bis zur Randomisierung (Monate)
- Multiples Myelom Subtyp bei Studieneintritt (Immunglobulin (Ig)G, IgA, IgM, IgD, IgE, Kappa nur leichte Ketten, Lambda nur leichte Ketten, nicht bekannt / nicht detektiert)
- Biklonaler Status bei Studieneintritt (ja, nein)

- Beta-2-Mikroglobulin (mg/L) bei Studieneintritt ( $< 3,5$ ,  $\geq 3,5$  bis  $< 5,5$ ,  $\geq 5,5$ )
- Albumin (g/L) bei Studieneintritt ( $< 35$ ,  $\geq 35$ )
- Serum Laktatdehydrogenase (LDH) (Internationale Einheit (International Unit (IU)/L) bei Studieneintritt ( $\leq$  Obere Grenze der Norm (Upper Limit of Normal, ULN),  $> ULN$ ))
- International Staging System (ISS)-Stadium bei Studieneintritt; basierend auf Messung von  $\beta 2$ -Mikroglobulin und Albumin (I, II, III, unbekannt)
- Revised ISS (R-ISS)-Stadium bei Studieneintritt basierend auf Messung von  $\beta 2$ -Mikroglobulin, Albumin, Serum LDH und Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) (I, II, III, nicht klassifiziert)
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) zu Baseline (0, 1, 2, 3)
- Plasmazellen im Knochenmark bei Studieneintritt ( $\geq 0$  % bis  $< 10$  %,  $\geq 10$  % bis  $< 20$  %,  $\geq 20$  % bis  $< 50$  %,  $\geq 50$  %)
- Weichteil-Plasmozytom (nach Prüfarztbewertung) bei Studieneintritt (ja, nein)
- Weichteil-Plasmozytom (nach Independent Review Committee (IRC)) bei Studieneintritt (extra und paramedulläre Erkrankung, nur extramedulläre Erkrankung, nur paramedulläre Erkrankung, kein Plasmozytom)
- Knochenmarksläsionen (nach IRC) bei Studieneintritt (ja, nein)
- Anzahl Knochenmarksläsionen (nach IRC) bei Studieneintritt (keine, 1 bis 4, 5 bis 10,  $> 10$ )

### **Zytogenetik**

- Zytogenetisches Risiko (hohes Risiko, normales Risiko, nicht bekannt oder fehlend)
- Zytogenetische Abnormalität (Deletion (del)(17p), Translokation (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, nicht bekannt oder fehlend)
- Multiple zytogenetisch abnormale Befunde (mit den Ausprägungen):
  - 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);
- gain(1q21) und t(4;14) oder t(14;16))

### **Vorausgegangene Behandlungen**

- Vorherige Operationen bezogen auf das Multiple Myelom (ja, nein)
- Zeit seit der letzten Operation bis zur ersten Verabreichung der Studienmedikation (Monate)
- Vorherige Radiotherapien bezogen auf das Multiple Myelom (ja, nein)
- Zeit seit der letzten Radiotherapie bis zur ersten Verabreichung der Studienmedikation (Monate)

### **Patientenrelevante Endpunkte**

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

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

| Studienendpunkt                                                                        | Mortalität | Morbidität     | Gesundheits-<br>bezogene<br>Lebensqualität | Sicherheit und<br>Verträglichkeit |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|--------------------------------------------|-----------------------------------|
| OS                                                                                     | ■          |                |                                            |                                   |
| PFS                                                                                    |            | ■ <sup>a</sup> |                                            |                                   |
| TTP                                                                                    |            | ■ <sup>a</sup> |                                            |                                   |
| ORR                                                                                    |            | ■ <sup>a</sup> |                                            |                                   |
| TT1R                                                                                   |            | ■ <sup>a</sup> |                                            |                                   |
| MRD-Negativitätsrate                                                                   |            | ■ <sup>a</sup> |                                            |                                   |
| EORTC QLQ-C30<br>(Symptomskalen)                                                       |            | ■ <sup>a</sup> |                                            |                                   |
| EORTC QLQ-C30<br>(Funktionsskalen/Skala für<br>den globalen<br>Gesundheitszustand)     |            |                | ■                                          |                                   |
| EORTC QLQ-MY20<br>(Krankheitssymptome,<br>behandlungsbedingte<br>unerwünschte Effekte) |            | ■ <sup>a</sup> |                                            |                                   |

| Studienendpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Mortalität | Morbidität     | Gesundheits-<br>bezogene<br>Lebensqualität | Sicherheit und<br>Verträglichkeit |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|--------------------------------------------|-----------------------------------|
| EORTC QLQ-MY20<br>(Zukunftsperspektive,<br>Körperbild)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |                | ■                                          |                                   |
| EQ-5D VAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |            | ■ <sup>a</sup> |                                            |                                   |
| Sicherheitsrelevante<br>Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE gesamt</li> <li>• Schwere UE<sup>b</sup> gesamt</li> <li>• SUE gesamt</li> <li>• UE, die zum Therapieabbruch führten, gesamt</li> <li>• UE, schwere UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT</li> <li>• UE, schwere UE und SUE von besonderem Interesse</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |            |                |                                            | ■                                 |
| <p>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.</p> <p>b: Schwere UE entsprechen Grad <math>\geq 3</math> der NCI-CTCAE (v4.03).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); NCI: National Cancer Institute; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PRO: Patientenberichteter Endpunkt (Patient Reported Outcome); PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TT1R: Zeit bis zum ersten Ansprechen (Time to First Response); TTP: Progressionsfreie Zeit (Time to Progression); UE: Unerwünschtes Ereignis.</p> |            |                |                                            |                                   |

## 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) und gilt gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV unbestritten als unmittelbarer patientenrelevanter Endpunkt (BMJV 2023).

### *Operationalisierung*

In der IMROZ-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 IMROZ-Studie wurde die Gesamtmortalität von Studienbeginn bis zum Datenschnitt abgebildet. Die vorliegende Analyse des Endpunkts OS basierte auf dem zweiten Interims-Datenschnitt der IMROZ-Studie, welcher nach Auftreten von 75 % der insgesamt 222 angestrebten Ereignisse zum progressionsfreien Überleben (Progression-Free Survival, PFS) geplant war. Die Bestimmung von OS erfolgte auf Basis der Intention-to-treat (ITT)-Population. Gemäß Studienprotokoll hatten Patienten des Kontrollarms Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (VRd) nach einem Progress die Möglichkeit, auf Basis der Entscheidung durch den Prüfarzt in einen Crossover-Arm zu wechseln und Isatuximab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Isa-Rd) zu erhalten. Diese Patienten wurden nach dem ITT-Prinzip gemäß ihrer Randomisierung weiterhin im Kontrollarm ausgewertet. Zur Ergebnisdarstellung wurden Median und 95 %- Konfidenzintervall (KI) nach der Kaplan-Meier-Methode herangezogen sowie das Hazard Ratio (HR) inkl. 95 %-KI und p-Wert anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet. Die Operationalisierung des OS ist somit in Einklang mit der Definition der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA)-Leitlinien (EMA 2023).

### *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 PFS, progressionsfreies Überleben in der nächsten Therapielinie (Progression-Free Survival on Next Line of Therapy, PFS2), 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 minimalen Resterkrankungs (Minimal Residual Disease, MRD)-Status), über die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30), die Symptomskalen des EORTC QLQ-MY20 (European Organisation



for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20) sowie die EQ-5D VAS (EuroQol 5 Dimensions Visuelle Analogskala) 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 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 sowie der Gesundheitszustand, gemessen anhand der EQ-5D VAS, werden ebenfalls für die Beschreibung der schweren bzw. schwerwiegenden Morbidität herangezogen. Bei strukturierten und validierten Fragebögen zu patientenberichteten Endpunkten (Patient Reported Outcomes, PRO) 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 wurden im Rahmen der Gesamtauswertung auch entsprechend berücksichtigt.

Die Bestimmung der Morbiditäts-Endpunkte erfolgte auf Basis der ITT-Population.

### ***Progressionsfreies Überleben (PFS) und progressionsfreie Zeit (TTP)***

#### *Patientenrelevanz*

PFS wird von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) sowie in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie als zentraler Endpunkt und langfristiges Ziel der Therapie beschrieben (AWMF 2022; DGHO 2024). Hierbei handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt aus den Endpunkten OS (Nutzenkategorie Mortalität) und TTP (Nutzenkategorie Morbidität). Gemäß der Leitlinie zur Evaluation von Krebsmedikamenten der 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 2023). Die Grundlage für die Anerkennung von PFS als patientenrelevanter 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 kann, sofern gleichzeitig kein Nachteil für OS besteht (EMA 2012). 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 TTP und des PFS bedeutet für den Patienten eine Verlängerung der symptomfreien Zeit bzw. der Zeit ohne progressionsbedingte Symptomverschlechterung. Eine

Verlängerung der progressionsfreien Zeit und somit TTP und PFS gilt als eines der langfristigen Ziele und sollte mit der Absicht verfolgt werden, die Lebensqualität zu erhalten (DGHO 2024). 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 TTP und des PFS 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 (EMA und Food and Drug Administration (FDA)) als auch nationaler und internationaler Fachgesellschaften um einen patientenrelevanten Endpunkt. Weiterhin ist die Verzögerung der Progression ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung des Multiplen Myeloms und stellt somit einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

### *Operationalisierung*

In der IMROZ-Studie wurde PFS gemäß EMA-Leitlinie definiert als Zeitspanne zwischen Zeitpunkt der Randomisierung und Zeitpunkt der ersten dokumentierten Progression der Erkrankung oder Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Der Endpunkt PFS wurde für die IMROZ-Studie 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). Der Endpunkt TTP wurde definiert als Zeitspanne zwischen Zeitpunkt der Randomisierung und Zeitpunkt der ersten dokumentierten Progression der Erkrankung. 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 PFS-Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod), welches mehr als 13 Wochen nach der letzten gültigen Krankheitsbeurteilung auftrat (d. h. nach > 2 aufeinanderfolgenden verpassten Krankheitsbeurteilungen), wurde zum Datum der letzten gültigen Krankheitsbeurteilung ohne Anzeichen einer Progression vor Beginn einer neuen Anti-Myelom-Therapie (falls vorhanden) oder zum Datenschnitt der Analyse zensiert, je nachdem was zuerst eintrat. Ein Patient ohne PFS-Ereignis 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 PFS2 definiert als Zeitspanne zwischen Zeitpunkt der Randomisierung bis zur zweiten dokumentierten Progression oder Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat. Die zweite dokumentierte Progression entspricht der ersten Progression nach dem Beginn einer nachfolgenden Anti-Myelom-Therapie. Ein Wechsel in den Crossover-Arm der Studie galt dabei als nachfolgende Anti-Myelom-Therapie. Patienten, die noch am Leben waren und nach dem Beginn einer nachfolgenden Anti-Myelom-Therapie keine

Krankheitsprogression zeigten, 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 International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien bestimmt und basierte auf Messungen des monoklonalen Proteins (M-Protein) im Serum und Urin (Kumar 2016). Das Vorliegen eines der folgenden Zustände wurde als Progression definiert:

- Erhöhung des M-Protein-Anteils um  $\geq 25\%$  verglichen mit dem niedrigsten gemessenen Wert in 2 aufeinanderfolgenden Messungen, wenn die folgenden Kriterien erfüllt sind:
  - Serum M-Protein (absoluter Anstieg  $\geq 0,5$  g/dl, wenn der Anteil an M-Protein zu Beginn  $< 5$  g/dl war)
  - Erhöhung des M-Protein-Anteils im Serum um  $\geq 1$  g/dl, wenn der Anteil an M-Protein zu Beginn  $\geq 5$  g/dl war
  - M-Protein im Urin (absoluter Anstieg  $\geq 200$  mg/24 h)
  - Nur bei Patienten ohne messbares M-Protein im Serum und Urin: die Differenz zwischen betroffenen und nicht betroffenen freien Leichtketten (Free Light Chain, FLC)-Werten. Der absolute Anstieg musste  $> 10$  mg/dl betragen.
- Auftreten neuer Läsion(en),  $\geq 50\%$ ige Zunahme der Summe der Produkte aus den maximalen senkrechten Durchmessern der gemessenen Läsionen (SPD) von  $> 1$  Läsion zum Zeitpunkt der niedrigsten Summe (Nadir) oder  $\geq 50\%$ ige Zunahme des längsten Durchmessers einer früheren Läsion von  $\geq 1$  cm in der kurzen Achse.

Hierbei wurde berücksichtigt, dass eine klinische Verschlechterung in der Primäranalyse des PFS nicht als Progression betrachtet wird und eine Progression nicht nur basierend auf einer Progression des M-Proteins diagnostiziert werden kann. Zur Ergebnisdarstellung wurden Median und 95 %-KI nach der Kaplan-Meier-Methode herangezogen sowie das HR inkl. 95 %-KI und p-Wert anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet.

### Validität

Die Beurteilung der Erkrankung (Progressionsstatus) basierte auf den IMWG-Kriterien, welche einen etablierten objektiven Standard zur Beurteilung des Therapieansprechens 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 der Endpunkte PFS und TTP.

**Therapieansprechen (ORR, 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. Insbesondere beim NDMM sind solche Prognosefaktoren für den weiteren Krankheitsverlauf von hoher Relevanz. Der Einfluss der MRD-Negativität ( $10^{-5}$ ) auf PFS bzw. OS wurde bereits im Rahmen einer Meta-Analyse, basierend auf 2 durch eine systematische Literaturanalyse identifizierten Studien mit insgesamt 5.361 bzw. 2.630 Patienten, überprüft. Diese Analyse von Munshi et al. hat eindrücklich gezeigt, dass MRD-Negativität ( $10^{-5}$ ) bei Patienten, die eine komplette Remission (Complete Response, CR) erreichen, einen klar nachweisbaren Einfluss sowohl auf PFS als auch auf OS hat. In der Studie wurde ein HR von 0,31 [95 %-KI 0,27; 0,36] für PFS und 0,39 [95 %-KI 0,31; 0,49] für OS ermittelt (Munshi 2020). Folglich werden MRD-Tests routinemäßig in klinischen Studien durchgeführt und werden bereits jetzt als prädiktiver Faktor in der Standardversorgung eingesetzt. Dementsprechend überprüft die EMA, in Form einer aktualisierten Leitlinie, die Verwendung von MRD als Endpunkt in klinischen Studien (EMA 2023). Darauf basierend empfehlen auch weitere aktuelle Leitlinien die Bestimmung des MRD-Status in Multiplen Myelom-Studien (Dimopoulos 2021; Kumar 2020).

Das Ansprechen ermöglicht somit eine Einschätzung der Wirksamkeit und die Prognose einer Therapie. Das Erreichen eines Ansprechens ist 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:

- Stringente komplette Remission (Stringent Complete Response, sCR)
- Komplette Remission (Complete Response, CR)
- Sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Response, VGPR)
- Partielle Remission (Partial Response, PR)
- Minimales Ansprechen (Minimal Response, MR)
- Stabile Erkrankung (Stable Disease)
- Krankheitsprogress (Progressive Disease, PD)

ORR wurde in der IMROZ-Studie entsprechend der IMWG-Kriterien definiert als Anteil an Patienten mit sCR, CR, VGPR und PR. Zur Bewertung des Behandlungseffekts auf die ORR wurden das Odds Ratio (OR), das Relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren geschätzt. Die 95 %-KI wurden mit der Wald-Methode und die p-Werte anhand von stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet.

TT1R wurde in der IMROZ-Studie definiert als Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Zeitpunkt, an dem mindestens eine PR gemessen werden konnte, die später in der Studie bestätigt wurde. Wenn im gesamten Studienverlauf kein Ansprechen beobachtet wurde, 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-Therapie oder zum Datenschnitt für die Analyse zensiert, je nachdem welcher Zeitpunkt zuerst eintrat. Zusätzlich wurde die Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) für Patienten mit mindestens einer PR definiert als Zeitspanne zwischen dem ersten Ansprechen (IRC-Bewertung) und der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Wenn bis zum Datenschnitt keine Progression oder kein Tod beobachtet wurde, wurden die Patienten zum Zeitpunkt der letzten gültigen Krankheitsbeurteilung ohne Krankheitsprogression und vor Beginn einer nachfolgenden Anti-Myelom-Therapie oder zum Datenschnitt für die Analyse zensiert, je nachdem welcher Zeitpunkt zuerst eintrat. Zur Ergebnisdarstellung der TT1R und DOR wurden Median und 95 %-KI nach der Kaplan-Meier-Methode herangezogen sowie das HR inkl. 95 %-KI und p-Wert anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet.

Der MRD-Status wurde zentral durch Knochenmarkbiopsien mittels Next Generation Sequencing (NGS) der Patienten untersucht. Der MRD-Status galt als negativ, wenn keine

MRD nachweisbar war, sonst galt der MRD-Status als positiv. Die MRD-Negativitätsrate (Anteil der Patienten mit negativem MRD-Status) wurde in der IMROZ-Studie definiert als der Anteil der Patienten, bei denen zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Beginn der Behandlung innerhalb der Studie keine minimale Resterkrankung nachweisbar war (bewertet durch ein verblindetes IRC). Der Schwellenwert für Negativität lag bei  $\geq 10^{-5}$  (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. Weitere Sensitivitätsanalysen betrachteten die MRD-Negativitätsrate auf Basis des Schwellenwerts von  $10^{-6}$  in der ITT-Population sowie auf Basis der Patientenpopulation mit VGPR oder besser. Die Knochenmarkaspirationen wurden beim Screening und für Patienten mit einer VGPR oder besserem Ansprechen am Ende der Induktionsphase, danach alle 6 Monate für die ersten 2 Jahre und anschließend einmal jährlich bis zur Progression oder dem finalen PFS-Datenschnitt, je nachdem was zuerst eintrat, gesammelt. Zur Bewertung des Behandlungseffekts auf die MRD-Negativitätsrate wurden das OR, das RR und die RD stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren geschätzt. Die 95 %-KI wurden mit der Wald-Methode und die p-Werte anhand von stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet.

### *Validität*

Die Beurteilung der Erkrankung (Therapieansprechen) basierte auf den IMWG-Kriterien, welche einen etablierten objektiven Standard zur Beurteilung des Therapieansprechens 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 ORR, TT1R und MRD-Negativitätsrate.

## **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 3 Multi-Item Symptomskalen (Erschöpfung/Fatigue, Schmerzen, Übelkeit/Erbrechen) und 6 Einzel-Item Symptomskalen (Dyspnoe, Appetitverlust, Schlafstörungen, Diarrhö, finanzielle Schwierigkeiten, Obstipation). Zur Erhebung der Lebensqualität enthält der EORTC QLQ-C30 5 Multi-Item Funktionsskalen (Physisches, Kognitives und Emotionales Empfinden, Rollenfunktion, Soziale Funktion) und eine Skala für den globalen Gesundheitszustand (Aaronson 1993; EORTC 2001).

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 0–100 übersetzt. Bei den Symptomskalen steht ein höherer Punktwert gegenüber dem Vergleichszeitpunkt 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 gegenüber dem Vergleichszeitpunkt bedeutet eine Verbesserung und ein niedrigerer Punktwert eine Verschlechterung des Patientenempfindens (Aaronson 1993; EORTC 2001).

Alle Fragebögen wurden in der IMROZ-Studie jeweils an Tag 1 des ersten Zyklus, Tag 1 jedes weiteren Zyklus, zum Ende der Therapie und 90 ( $\pm$  5) Tage nach der letzten Studienmedikation erhoben.

Für die Analyse der IMROZ-Studie wurde ein Schwellenwert von  $\geq 10$  Punkten (Verschlechterung) gegenüber Studienbeginn als klinisch relevante Veränderung festgelegt. Dieser Schwellenwert wurde auch in bisherigen Verfahren zum Multiplen Myelom sowohl vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wie auch dem G-BA anerkannt (G-BA 2017, 2018, 2024b; IQWiG 2018, 2022, 2024a).

Klinisch bedeutsame Veränderungen wurden im Rahmen von Ereigniszeitanalysen dargestellt, bei denen die Zeit bis zur ersten oder dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Studienbeginn ermittelt wurde. Zur Ergebnisdarstellung wurden Median und 95 %-KI nach der Kaplan-Meier-Methode herangezogen sowie das HR inkl. 95 %-KI und p-Wert anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells berechnet. Zusätzlich wurden Sensitivitätsanalysen für die mittlere Veränderung im Studienverlauf in Form von Kovarianzanalysen (Analysis of Covariance, ANCOVA) für alle Zeitpunkte dargestellt.

Die Ergebnisse aus den Multi-Item und Single-Item Symptomskalen wurden im Folgenden der Kategorie schwere/schwerwiegende Morbidität zugeordnet. Die Einordnung der Funktionsskalen erfolgte im Abschnitt Gesundheitsbezogene Lebensqualität. Beim strukturierten und validierten PRO-Fragebogen EORTC QLQ-C30 wurde die Morbidität bereits unter Berücksichtigung der individuell durch den Patienten erfahrenen Belastung erfasst.

### 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 AWG Multiples Myelom sowohl vom G-BA als auch vom IQWiG akzeptiert (G-BA 2018, 2022c, 2024b; IQWiG 2022, 2024a).

## **EORTC QLQ-MY20**

### *Patientenrelevanz*

Der EORTC QLQ-MY20 ist ein spezifischer Fragebogen für Myelompatienten und eine Erweiterung des EORTC QLQ-C30. Genauso wie der EORTC QLQ-C30 ist auch der EORTC QLQ-MY20 ein weit verbreiteter patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertungsdimensionen Morbidität und 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 0–100 übersetzt, wobei ein höherer Wert gegenüber dem Vergleichszeitpunkt eine Verschlechterung des Patientenempfindens bedeutet.

Alle Fragebögen wurden in der IMROZ-Studie jeweils an Tag 1 des ersten Zyklus, Tag 1 jedes weiteren Zyklus, zum Ende der Therapie und 90 ( $\pm$  5) Tage nach der letzten Studienmedikation erhoben.

Für den EORTC QLQ-MY20 wurde ein Schwellenwert von  $\geq 10$  Punkten gegenüber Studienbeginn als klinisch relevante Veränderung festgelegt (Cocks 2011; Kvam 2011; Osoba 1998; Vogl 2018). Dieser Schwellenwert in der Indikation Multiples Myelom wurde auch in bisherigen Verfahren zum Multiplen Myelom anerkannt (G-BA 2018, 2022d)

Klinisch bedeutsame Veränderungen wurden im Rahmen von Ereigniszeitanalysen dargestellt, bei denen die Zeit bis zur ersten oder dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Studienbeginn ermittelt wurde. Zur Ergebnisdarstellung wurden Median und 95 %-KI nach der Kaplan-Meier-Methode herangezogen sowie das HR inkl. 95 %-KI und p-Wert anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet. Zusätzlich wurden Sensitivitätsanalysen für die mittlere Veränderung im Studienverlauf in Form von ANCOVA-Analysen für alle Zeitpunkte dargestellt.

Die Ergebnisse der Symptomskalen Krankheitssymptome und behandlungsbedingte unerwünschte Effekte wurden im Folgenden der Kategorie schwere/schwerwiegende Morbidität zugeordnet. Die Einordnung der Funktionsskalen Zukunftsperspektive und Körperbild erfolgte im Abschnitt Gesundheitsbezogene Lebensqualität. Beim strukturierten und validierten PRO-Fragebogen EORTC QLQ-MY20 wird die Morbidität bereits unter Berücksichtigung der individuell durch den Patienten erfahrenen Belastung erfasst.



### *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 mehr als 9 Ländern und in unterschiedlicher Sprache) erfolgt (Ahmadzadeh 2016; Cocks 2007; Espinoza-Zamora 2015; Osborne 2012). Die Validität des EORTC QLQ-MY20 ist vom G-BA anerkannt (G-BA 2016, 2018, 2022b, 2022d).

### **EQ-5D VAS**

#### *Patientenrelevanz*

Die VAS des Fragebogens EQ-5D-5L ist ein international anerkanntes und generisches Instrument zur Erhebung des aktuellen Gesundheitszustandes des Patienten (Schwenkglenks 2016). Der Fragebogen wurde bereits für verschiedene onkologische Indikationen als patientenrelevant anerkannt, einschließlich des Multiplen Myeloms (G-BA 2019, 2022c; Proskorovsky 2014).

#### *Operationalisierung*

Die 5-Level-Version des EQ-5D (EQ-5D-5L) besteht im Wesentlichen aus 2 Teilen: einem deskriptiven Teil (EQ-5D) und einem Teil mit der patientenrelevanten visuellen Analogskala (EQ-5D VAS). Der deskriptive Teil umfasst die 5 Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung, Alltagsaktivitäten, Schmerzen/Unbehagen und Angst/Depression. Jede Dimension wird dabei je nach Schwere in 5 Level eingestuft (keine, leichte, moderate, schwere und extreme Probleme), welche in der Auswertung jeweils mit einer Ziffer kodiert werden. Die Ziffern für die 5 Dimensionen werden als 5-stellige Ziffer zusammengefasst, welche den Gesundheitszustand des Patienten beschreibt. Bei der EQ-5D VAS wird der Gesundheitszustand auf einer vertikalen visuellen Analogskala (0–100) 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. Die EQ-5D VAS dient als quantitatives Maß für die Selbsteinschätzung der Gesundheit eines Patienten (EuroQol group 2019).

Alle Fragebögen wurden in der IMROZ-Studie jeweils an Tag 1 des ersten Zyklus, Tag 1 jedes weiteren Zyklus, zum Ende der Therapie und 90 ( $\pm$  5) Tage nach der letzten Studienmedikation erhoben.

Indikationsübergreifend gilt eine Veränderung der EQ-5D VAS von 6–8 % als klinisch relevant. Hieraus lässt sich eine minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) von 7–10 bzw. 8–11 Punkten (je nach Anker) ableiten (Pickard 2007). Für das vorliegende Dossier wurde gemäß IQWiG-Methodenpapier ein Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite (hier  $\geq$  15 Punkte) als MCID gesehen (IQWiG 2023). Klinisch bedeutsame Veränderungen wurden im Rahmen von Ereigniszeitanalysen dargestellt, bei denen die Zeit bis zur ersten oder dauerhaften Verschlechterung um  $\geq$  15 Punkte gegenüber Studienbeginn ermittelt wurde. Zur Ergebnisdarstellung wurden Median und 95 %-KI nach der Kaplan-Meier-Methode herangezogen sowie das HR inkl. 95 %-KI und p-Wert anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet. Zusätzlich wurde eine

Sensitivitätsanalyse für die mittlere Veränderung im Studienverlauf in Form einer ANCOVA-Analyse für alle Zeitpunkte dargestellt.

#### *Validität*

Die EQ-5D VAS wurde bereits in verschiedenen onkologischen Indikationen einschließlich des Multiplen Myeloms validiert (Kvam 2011; Rowen 2012; Schwenkglenks 2016). Die Validität der EQ-5D VAS ist von IQWiG und G-BA anerkannt (G-BA 2022c, 2022d, 2024b; IQWiG 2024a).

#### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 bestimmt.

#### ***EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20***

##### *Patientenrelevanz*

Bei den Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 handelt es sich um PRO zur Erhebung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Basis des subjektiven Empfindens von Myelompatienten, welche somit per definitionem patientenrelevante Endpunkte der Kategorie Lebensqualität darstellen (BMJV 2023).

##### *Operationalisierung*

Der EORTC QLQ-C30 ist ein Fragebogen zur Messung von Symptomen und Lebensqualität bei Krebserkrankungen. Der EORTC QLQ-MY20 ergänzt den EORTC QLQ-C30 um 20 weitere Fragen, welche spezifisch die Symptome und Lebensqualität von Myelompatienten abdecken. Die Beschreibung der Erhebungsinstrumente ist unter der Nutzenkategorie Morbidität dargestellt.

Zur Erhebung der Lebensqualität enthält der EORTC QLQ-C30 5 Multi-Item Funktionsskalen (Physisches, Kognitives und Emotionales Empfinden, Rollenfunktion, Soziale Funktion) und eine Skala für den globalen Gesundheitszustand (Aaronson 1993; EORTC 2001). Für den EORTC QLQ-MY20 werden die Ergebnisse der Funktionsskalen Zukunftsperspektive und Körperbild der Kategorie Lebensqualität zugeordnet.

Die Operationalisierung entspricht ansonsten derjenigen der Symptomatik und kann ebenfalls der Beschreibung unter der Nutzenkategorie Morbidität entnommen werden.

#### *Validität*

Die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 weisen eine hohe Reliabilität auf, wurden innerhalb der Indikation des Multiplen Myeloms bereits mehrfach validiert und wurden bereits in Nutzenbewertungsverfahren zur Einstufung des Zusatznutzens im AWG Multiples Myelom sowohl vom G-BA als auch vom IQWiG akzeptiert (siehe Abschnitt Morbidität).

## Sicherheit und Verträglichkeit

### *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 Verfahrensordnung (VerfO) ist eine Verringerung der Nebenwirkungen ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt (G-BA 2025).

### *Operationalisierung*

Folgende sicherheitsrelevante Endpunkte werden im Dossier berücksichtigt:

- UE Gesamtrate
  - Jegliche UE
  - Schwere UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad  $\geq 3$
  - Schwerwiegende UE (SUE)
  - UE, die zum Therapieabbruch führten
  - (Milde bis moderate UE mit CTCAE Grad 1–2 werden in Anhang 4-G dargestellt.)
- UE nach System Organ Class nach MedDRA (SOC) und Preferred Term nach MedDRA (PT)
  - Jegliche UE, die bei  $\geq 10$  Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
  - Schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ), die bei  $\geq 5\%$  der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
  - SUE, die bei  $\geq 5\%$  der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
  - UE, die zum Therapieabbruch führten (deskriptiv)
- UE, schwere UE und SUE von besonderem Interesse
  - Infusionsreaktionen
  - Schwangerschaft einer Patientin oder Schwangerschaft einer Partnerin eines Patienten

- Symptomatische Überdosierung mit der Studienmedikation (Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason)
- Zusätzliche primäre Malignome

Die Kodierung der UE erfolgte mithilfe der Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Version 26.0. Für die Kodierung wurde eine hierarchische Struktur basierend auf SOC und 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, die mindestens eine Anwendung der Studienmedikation erhalten haben (Sicherheitsanalyseset (Safety Analysis Set, SAF)), dargestellt. Alle Ereignisse ab der ersten Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation wurden als unter der Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (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 von zu Baseline bestehender Beschwerden assoziiert war.

Zusätzlich wurde für alle Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit eine Sensitivitätsanalyse ohne Berücksichtigung progressions-assoziiierter UE durchgeführt. Hierfür wurden folgende PT nach MedDRA aus den Analysen ausgeschlossen:

- PT Progression einer bösartigen Neubildung
- PT Knochenmetastasen
- Plasmazellleukämie
- PT Plasmazellmyelom

Zur Ergebnisdarstellung wurden Median und 95 %-KI nach der Kaplan-Meier-Methode herangezogen sowie das HR inkl. 95 %-KI und p-Wert anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet.

#### *Validität*

Zur Gewährleistung der Patientensicherheit stand ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee zur Verfügung, das die nach den Vorgaben der Guten Klinischen Praxis (Good Clinical Practice, GCP) erforderliche objektive Erfassung der UE durch die Prüfarzte kontrollierte. Da eine subjektive Beurteilung der UE somit ausgeschlossen war und ihre Dokumentation darüber hinaus internationalen Standards wie MedDRA und NCI-CTCAE folgte, war die Validität des Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit 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<sup>5</sup> 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<sup>6</sup> 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<sup>7, 5</sup> 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.

---

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Im Rahmen des Dossiers wurde neben der Gesamtpopulation der IMROZ-Studie zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ durchgeführt. Die Rationale hierfür war das Verfahren zu Daratumumab im AWG von Patienten mit NDMM, die nicht für eine ASZT geeignet waren (G-BA 2024b). Im Rahmen dieses Zulassungsverfahrens ergaben sich durch die EMA neue Anforderungen hinsichtlich der Kriterien zur Beurteilung der Eignung für eine ASZT. Dabei definierte die EMA die Subgruppe der nicht für eine ASZT geeigneten Patienten nach folgenden Kriterien: Alter  $\geq 70$  Jahre oder das Vorhandensein von Komorbiditäten oder ein ECOG-PS = 2. Diese neue Definition wurde auch im Rahmen des Nutzenbewertungsprozesses mit einbezogen, aber nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Auch wenn eine solche Änderung im Zulassungsprozess von Isatuximab keine Rolle gespielt hat, wurde post-hoc eine Subgruppe „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ gemäß den neuen Kriterien definiert und analysiert, um einen möglichen Einfluss dieser Änderungen auf die Daten der IMROZ-Studie beurteilen zu können. Entsprechend dem bereits vom IQWiG als hinreichende Annäherung an die Zielpopulation bewerteten Vorgehen im Daratumumab Verfahren (IQWiG 2024a) wurde die Population, die nicht für eine ASZT geeignet war, operationalisiert als Patienten  $< 65$  Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, Patienten 65 – 69 Jahre mit ECOG-PS = 2 und Patienten  $\geq 70$  Jahre unabhängig von Komorbiditäten und ECOG-Status.

Zudem wurden für beide Populationen Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte PFS, MRD-Negativitätsrate, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und EQ-5D VAS

durchgeführt und berichtet, um die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse zu untermauern (siehe Tabelle 4-5).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen wurden nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-5: Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte PFS, MRD-Negativitätsrate, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und EQ-5D VAS der IMROZ-Studie

| <b>Situation</b>                                                                                                                                                               | <b>Hauptanalyse</b>                                                                                             | <b>Sensitivitätsanalyse</b>                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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)                                                                                                  | PFS2, definiert als Zeitspanne zwischen Zeitpunkt der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression nach Beginn der nachfolgenden Anti-Myelom-Therapie oder Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat. (Beurteilung durch den Prüfarzt) |
| 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) auf Basis der ITT-Population nach IRC          | MRD-Negativitätsrate (Anteil Patienten mit negativem MRD-Status) bei Patienten mit VGPR oder besser nach IRC                                                                                                                                                                   |
| Die MRD-Negativitätsrate kann auf Basis verschiedener Schwellenwerte zur Bestimmung der MRD-Negativität ausgewertet werden.                                                    | MRD-Negativitätsrate (Anteil Patienten mit negativem MRD-Status) für einen Schwellenwert von $10^{-5}$          | MRD-Negativitätsrate (Anteil Patienten mit negativem MRD-Status) für einen Schwellenwert von $10^{-6}$                                                                                                                                                                         |
| Die EORTC-Fragebögen können auf Basis von Ereigniszeitanalysen oder hinsichtlich der Veränderung im Studienverlauf ausgewertet werden.                                         | EORTC QLQ-C30 und -MY20 jeweils Ereigniszeitanalysen (Klinisch bedeutsame Veränderungen, MCID $\geq 10$ Punkte) | EORTC QLQ-C30 und -MY20 jeweils Veränderung im Studienverlauf (ANCOVA-Analysen)                                                                                                                                                                                                |
| Die EQ-5D VAS kann auf Basis von Ereigniszeitanalysen oder hinsichtlich der                                                                                                    | EQ-5D VAS Ereigniszeitanalysen (Klinisch bedeutsame                                                             | EQ-5D VAS Veränderung im Studienverlauf (ANCOVA-Analysen)                                                                                                                                                                                                                      |

| Situation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Hauptanalyse                          | Sensitivitätsanalyse |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------|
| Veränderung im Studienverlauf ausgewertet werden.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Veränderungen, MCID $\geq$ 15 Punkte) |                      |
| ANCOVA: Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance); 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; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease) IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention-to-treat; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PSF2: Progressionsfreies Überleben in der nächsten Therapielinie (Progression-Free Survival on Next Line of Therapy); VGPR: Sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Response). |                                       |                      |

#### 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 patientenrelevanten Endpunkte der IMROZ-Studie durchgeführt (siehe Tabelle 4-6):

Tabelle 4-6: A priori und post-hoc definierte Subgruppenanalysen der IMROZ-Studie

| Subgruppenmerkmal                                         | Ausprägung                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alter (IRT)                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 70 Jahre</li> <li>• ≥ 70 Jahre</li> </ul>                                         |
| Alter                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 70 Jahre</li> <li>• ≥ 70 Jahre und &lt; 75 Jahre</li> <li>• ≥ 75 Jahre</li> </ul> |
| Geschlecht                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Männlich</li> <li>• Weiblich</li> </ul>                                                |
| Abstammung                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kaukasisch</li> <li>• Andere</li> </ul>                                                |
| Geographische Region                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Europa/Nordamerika</li> <li>• Asien</li> <li>• Andere Länder/Regionen</li> </ul>       |
| Baseline ECOG-PS                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0–1</li> <li>• &gt; 1</li> </ul>                                                       |
| ISS-Krankheitsstadium bei Studieneintritt                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• I</li> <li>• II</li> <li>• III</li> </ul>                                              |
| R-ISS-Krankheitsstadium bei Studieneintritt (IRT)         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• I–II</li> <li>• III oder nicht klassifiziert</li> </ul>                                |
| Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16)) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mindestens eine vorhanden</li> <li>• Keine</li> </ul>                                  |
| Zytogenetische Abnormalität 1q21+                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja</li> <li>• Nein</li> </ul>                                                          |

| Subgruppenmerkmal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ausprägung                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Typ des Multiplen Myeloms bei Studieneintritt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• IgG</li> <li>• Nicht IgG</li> </ul>                                                                                                                              |
| Extra/Paramedulläres Plasmozytom zu Baseline (IRC)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja</li> <li>• Nein</li> </ul>                                                                                                                                    |
| Plasmazellerkrankungen (IRC)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beides (extra- und paramedulläre Erkrankung)</li> <li>• Extramedulläre Erkrankung</li> <li>• Nur paramedulläre Erkrankung</li> <li>• Kein Plasmozytom</li> </ul> |
| Baseline Kreatinin Clearance (Baseline eGFR (MDRD-Formel))                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>• ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> </ul>                                                                           |
| Hämoglobin zu Baseline                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 10 g/dL</li> <li>• ≥ 10 g/dL</li> </ul>                                                                                                                     |
| Leberstatus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Normal</li> <li>• Abnormal (leichte, mittlere oder schwere Beeinträchtigung)</li> </ul>                                                                          |
| ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; del: Deletion; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate); EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); IgG: Immunglobulin G; IRC: Independent Review Committee; IRT: Interactive Response Technology; ISS: International Staging System; MDRD: Modifikation der Diät bei Nierenerkrankungen (Modification of Diet in Renal Disease); R-ISS: Revised International Staging System; t: Translokation.<br>Quelle: Sanofi 2023b |                                                                                                                                                                                                           |

Subgruppenanalysen wurden im Statistischen Analyseplan (SAP) der IMROZ-Studie lediglich für den primären Endpunkt PFS und die sekundären Endpunkte CR, MRD-Negativitätsrate und OS geplant sowie in geringerem Umfang für die Sicherheit und Verträglichkeit. Die umfangreichen Subgruppenanalysen für die weiteren im Rahmen des Dossiers betrachteten Endpunkte EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, EQ-5D VAS sowie Sicherheit und Verträglichkeit erfolgten post-hoc.

Für die Subgruppenanalysen der Wirksamkeitsendpunkte wurden die Daten der ITT-Population und für die Subgruppenanalysen der Sicherheitsendpunkte das SAF herangezogen.

### Durchführung der Subgruppenanalysen

Für die ergänzend dargestellten Endpunkte TTP und TT1R sowie die in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen Sensitivitätsanalysen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Für jede Subgruppe wurde das HR hinsichtlich der Wirksamkeit der Behandlung zusammen mit dem zweiseitigen 95 %-KI bestimmt. Für alle Ereigniszeitanalysen wurden für jeden

Endpunkt die Interaktions-p-Werte der Subgruppen auf der Basis eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-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), ORR (schwere/schwerwiegende Morbidität), MRD-Negativitätsrate (schwere/schwerwiegende Morbidität) und zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität, die auf der Grundlage der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und der 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 SAF, das alle randomisierten Patienten umfasst, die mindestens eine Anwendung der Studienmedikation erhalten haben.

### **Darstellung der Subgruppenanalysen**

Die Ergebnisse des Interaktionstests sind im vorliegenden Dossier für jeden Endpunkt separat dargestellt. Dazu sind 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 2023). Bei Vorliegen eines Belegs für eine Interaktion wurden 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 jeweils 5 % 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 2023). Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %, wie sie für jede Subgruppenanalyse 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 ergibt sich die Notwendigkeit, Aussagen über die Effekte in den Subgruppen vorsichtig und keinesfalls konfirmatorisch zu interpretieren.

#### **4.2.5.6 Indirekte Vergleiche**

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide

Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> 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)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> 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<sup>12</sup>.

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

---

<sup>8</sup> 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](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> 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.

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

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

<sup>12</sup> Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>13</sup> 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.

<sup>14</sup> 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

<sup>15</sup> 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.

*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.

### 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 4-7: 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                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IMROZ                                                                                                                                                                                                                    | ja                         | ja                | Laufend, nicht rekrutierend                    | Start Dezember 2017<br>Geplantes Ende: ereignisgesteuert<br>Datenschnitt (Interimsanalyse): 26.09.2023 | Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (Isa-VRd = experimenteller Arm)<br><br>Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (VRd = Kontrollarm) |
| Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. |                            |                   |                                                |                                                                                                        |                                                                                                                                                                                              |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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: 03. Dezember 2024

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: 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                                                       |                                                     |
| RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial). |                                                     |

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

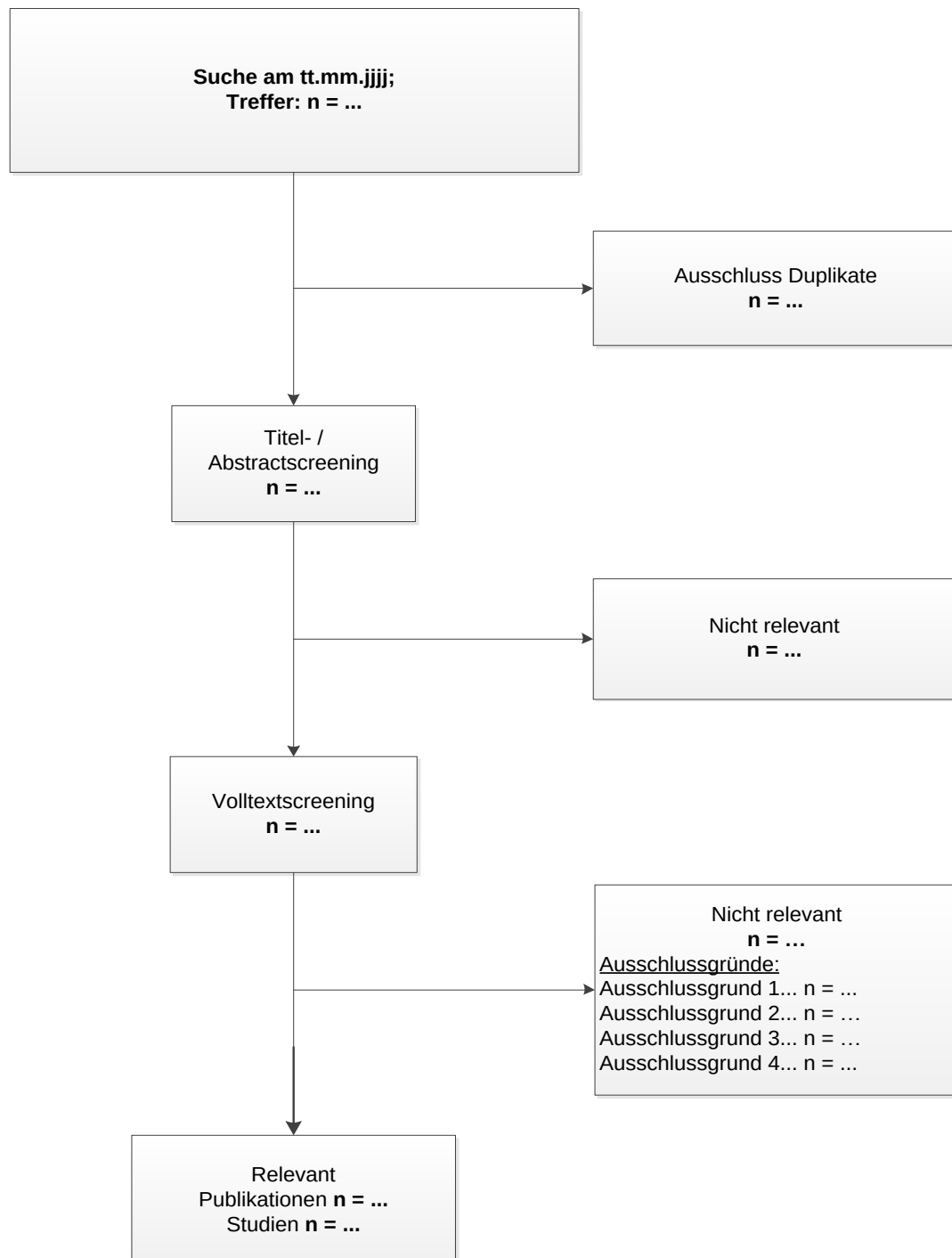
Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche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

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

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

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





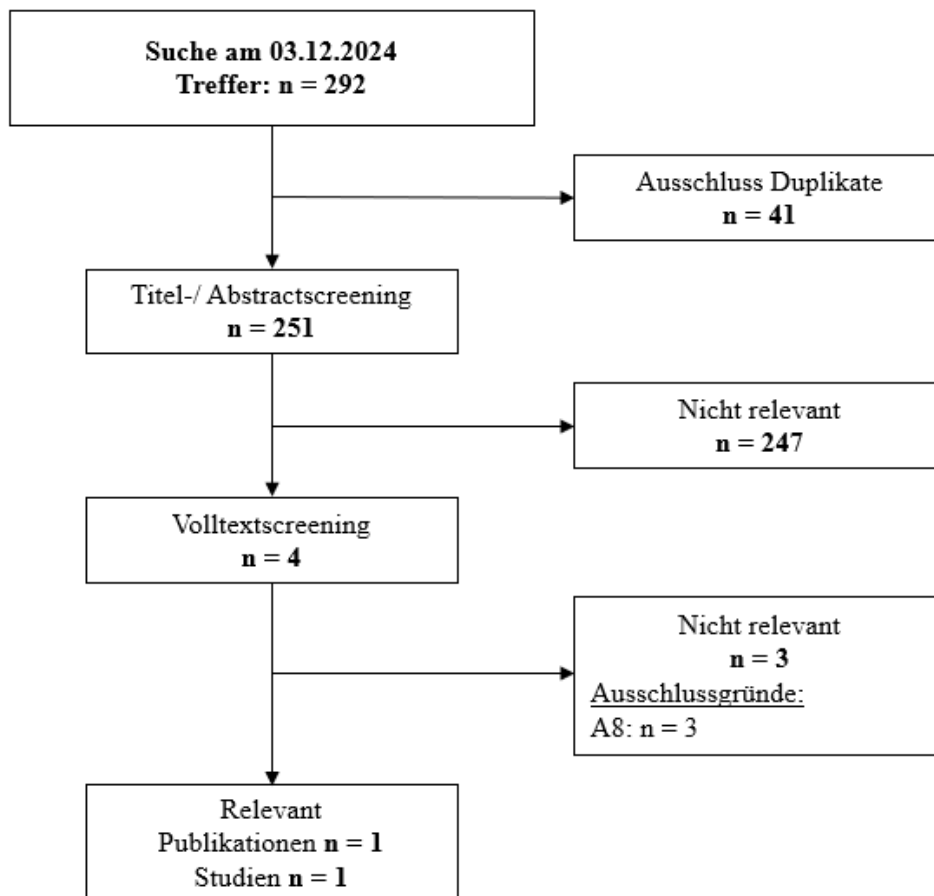


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

A8: Ausschlussgrund A8 entsprechend Beschreibung in Abschnitt 4.2.2

#### 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 4-7) 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 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Identifikationsorte<br>(Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )                                                                                                                 | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| IMROZ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <a href="https://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a><br>NCT03319667<br>(ClinicalTrialsGov 2024)<br><a href="https://eudra-ct.europa.eu/">EU-Clinical Trials Register</a><br>2017-002238-21 (EU-Clinical Trials Register 2024) | ja                                                                                | ja                                                                      | laufend                                      |
| <p>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.</p> <p>NCT: National Clinical Trial; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).</p> |                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                   |                                                                         |                                              |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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 4-9 zugrundeliegende systematische Studienregisterrecherche erfolgte am 03. Dezember 2024.

#### 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 4-7) 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 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Relevante Quellen <sup>a</sup> | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein) |
|--------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| -      | -                              | -                                                                                 | -                                                                       | -                                                                                           |

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 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 4-10 zugrundeliegende Recherche auf der Website des G-BA erfolgte am 04. Dezember 2024.

#### 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 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Studienkategorie                                                |                                           |                          | verfügbare Quellen <sup>a</sup>   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat]) |
| <b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                 |                                           |                          |                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                 |
| IMROZ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ja                                                              | ja                                        | nein                     | ja (Sanofi 2024a)                 | <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03319667">clinicaltrials.gov</a><br>NCT03319667<br>(ClinicalTrialsGO V 2024)<br><a href="https://european-clinical-trials-register.europa.eu/clinical-trials-register/2017-002238-21">EU-Clinical Trials Register</a><br>2017-002238-21<br>(EU-Clinical Trials Register 2024) | ja (Facon 2024)                                                 |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>NCT: National Clinical Trial; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).</p> |                                                                 |                                           |                          |                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                 |

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

##### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

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

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

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

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studiendesign<br><RCT,<br>doppelblind/einfach<br>, verblindet/offen,<br>parallel/cross-over<br>etc.> | Population<br><relevante<br>Charakteristika,<br>z. B.<br>Schweregrad>                                                                                                  | Interventionen (Zahl<br>der randomisierten<br>Patienten)                                                                                                                                          | Studiendauer/ Datenschnitte<br><ggf. Run-in, Behandlung,<br>Nachbeobachtung>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ort und Zeitraum<br>der Durchführung                                                                                                                                              | Primärer Endpunkt;<br>patientenrelevante<br>sekundäre<br>Endpunkte                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IMROZ  | RCT, offen,<br>zweiarmig, parallel,<br>aktiv-kontrolliert,<br>multizentrisch,<br>Phase III           | ≥ 18 Jahre–<br>≤ 80Jahre<br>Patienten mit<br>NDMM, die für<br>eine ASZT nicht<br>geeignet sind<br>(≥ 65 Jahre oder<br>< 65 Jahre mit<br>bedeutenden<br>Komorbiditäten) | Isa-VRd (Isatuximab in<br>Kombination mit<br>Bortezomib,<br>Lenalidomid und<br>Dexamethason;<br>N = 265)<br>VRd (Bortezomib in<br>Kombination mit<br>Lenalidomid und<br>Dexamethason;<br>N = 181) | <b>Screeningphase:</b><br>Bis zu 28 Tage vor<br>Randomisierung<br><b>Induktionsphase:</b><br>24 Wochen<br><b>Erhaltungsphase:</b><br>Ereignisgesteuert; Behandlung<br>bis Krankheitsprogression,<br>inakzeptabler UE oder<br>Studienabbruch durch die<br>Entscheidung des Patienten<br><b>Crossoverphase:</b><br>Nach Krankheitsprogression<br>im VRd-Arm möglich.<br>Ereignisgesteuert; Behandlung<br>bis Krankheitsprogression<br>(nach Behandlung mit<br>Isatuximab) oder<br>Studienabbruch<br><b>Mediane Behandlungsdauer:</b><br>Zum Datenschnitt vom<br>26.09.2023 betrug die mediane<br>Behandlungsdauer für den Isa-<br>VRd-Arm 53,2 Monate und<br>für den VRd-Arm 31,3 Monate | <b>Studienzentren:</b><br>Weltweit<br><b>Zeitraum:</b><br>Studienaufnahme<br>(First patient<br>enrolled):<br>07.12.2017<br><b>Datenschnitt:</b><br>Interimsanalyse:<br>26.09.2023 | <b>Primärer Endpunkt:</b><br>Progressionsfreies<br>Überleben (PFS)<br><b>Sekundäre<br/>Endpunkte:</b><br>Gesamtüberleben<br>(OS);<br>Zeit bis zur<br>Progression (TTP);<br>Gesamtansprechrate<br>(ORR);<br>Zeit bis zum ersten<br>Ansprechen (TT1R);<br>MRD-Negativitätsrate;<br>EORTC QLQ-C30;<br>EORTC QLQ-MY20;<br>EQ-5D VAS;<br>Endpunkte zu<br>Sicherheit und<br>Verträglichkeit |

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

**Mediane Nachbeobachtungs-  
dauer:**

Zum Datenschnitt vom  
26.09.2023 betrug die mediane  
Nachbeobachtungsdauer  
59,7 Monate

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; 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; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; NDMM: Neu diagnostiziertes Multiples Myelom; ORR: Gesamtansprechrates (Overall Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); TTP: Progressionsfreie Zeit (Time to Progression); TT1R: Zeit bis zum ersten Ansprechen (Time to First Response); UE: Unerwünschtes Ereignis; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024a



Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                              | Interventionsgruppe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Kontrollgruppe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ggf. weitere Spalten mit<br>Behandlungscharakteristika<br>z. B. Vorbehandlung, Behandlung<br>in der Run-in-Phase etc.                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IMROZ                                                                                                                               | <b>Isa-VRd-Arm:</b><br><u>Isatuximab:</u><br>10 mg/kg KG i.v.<br><i>Induktionsphase:</i><br>4 Zyklen à 6 Wochen;<br>Im 1.Zyklus an den Tagen 1, 8,<br>15, 22 und 29;<br>in den Zyklen 2–4 an den<br>Tagen 1, 15 und 29<br><i>Erhaltungsphase:</i><br>Pro Zyklus (4 Wochen) alle<br>2 Wochen<br>Ab Zyklus 18 einmal pro<br>Zyklus (4 Wochen)<br><u>Bortezomib:</u><br>1,3 mg/m <sup>2</sup> KOF s.c.<br>4 Zyklen à 6 Wochen;<br>An den Tagen 1, 4, 8, 11, 22,<br>25, 29 und 32<br><u>Lenalidomid:</u><br>25 mg/Tag oral<br><i>Induktionsphase:</i><br>4 Zyklen à 6 Wochen;<br>An den Tagen 1–14 und 22–35<br><i>Erhaltungsphase:</i><br>An den Tagen 1–21 eines<br>Zyklus (4 Wochen)<br><u>Dexamethason:</u><br>20 mg/Tag i.v.<br><i>Induktionsphase:</i><br>4 Zyklen à 6 Wochen;<br>An den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9,<br>11, 12, 15, 22, 23, 25, 26, 29,<br>30, 32 und 33 <sup>a</sup><br><i>Erhaltungsphase:</i><br>An den Tagen 1, 8, 15 und 22<br>eines Zyklus (4 Wochen);<br>15–30 Minuten vor<br>Verabreichung von Isatuximab | <b>VRd-Arm:</b><br><u>Bortezomib:</u><br>1,3 mg/m <sup>2</sup> KOF s.c.<br>4 Zyklen à 6 Wochen;<br>An den Tagen 1, 4, 8,<br>11, 22, 25, 29 und 32<br><u>Lenalidomid:</u><br>25 mg/Tag oral<br><i>Induktionsphase:</i><br>4 Zyklen à 6 Wochen;<br>An den Tagen 1–14 und<br>22–35<br><i>Erhaltungsphase:</i><br>An den Tagen 1–21<br>eines Zyklus<br>(4 Wochen)<br><u>Dexamethason:</u><br>20 mg/Tag i.v.<br><i>Induktionsphase:</i><br>4 Zyklen à 6 Wochen;<br>An den Tagen 1, 2, 4, 5,<br>8, 9, 11, 12, 15, 22, 23,<br>25, 26, 29, 30, 32 und<br>33 <sup>a</sup><br><i>Erhaltungsphase:</i><br>An den Tagen 1, 8, 15<br>und 22 eines Zyklus<br>(4 Wochen) | <b>Prämedikation für den<br/>Isa-VRd-Arm:</b><br>Am Tag der Verabreichung von<br>Isatuximab wurde die<br>Prämedikation in folgender<br>Reihenfolge verabreicht:<br>a. Acetaminophen<br>(Paracetamol)<br>650 mg–1000 mg oral<br>b. Ranitidin 50 mg i.v. (oder<br>gleichwertig)<br>c. Diphenhydramin<br>25 mg–50 mg i.v. (oder<br>gleichwertig)<br>d. Dexamethason 20 mg i.v.<br>(Teil der<br>Studienbehandlung) |
| a: Bei Patienten mit einem Alter $\geq 75$ Jahre erfolgt die Gabe von Dexamethason an den Tagen 1, 4, 8, 11, 15, 22, 25, 29 und 32. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Interventionsgruppe | Kontrollgruppe | <i>ggf. weitere Spalten mit<br/>Behandlungscharakteristika<br/>z. B. Vorbehandlung, Behandlung<br/>in der Run-in-Phase etc.</i> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; i.v.: Intravenös; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); s.c.: Subkutan; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.<br>Quelle: Sanofi 2024a |                     |                |                                                                                                                                 |

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – IMROZ-Studie (Gesamtpopulation)

| Charakteristika zu Baseline                                | Isa-VRd    | VRd        | Gesamt     |
|------------------------------------------------------------|------------|------------|------------|
| <b>Demographische Charakteristika</b>                      |            |            |            |
| <i>Alter (Jahre)</i>                                       |            |            |            |
| N                                                          | 265        | 181        | 446        |
| MW (SD)                                                    | 71,7 (4,0) | 71,5 (4,8) | 71,6 (4,4) |
| Median                                                     | 72,0       | 72,0       | 72,0       |
| Spannweite: Min; Max                                       | 60; 80     | 55; 80     | 55; 80     |
| <i>Alterskategorien</i>                                    |            |            |            |
| N                                                          | 265        | 181        | 446        |
| < 65 Jahre, n (%)                                          | 8 (3,0)    | 9 (5,0)    | 17 (3,8)   |
| ≥ 65 bis < 75 Jahre, n (%)                                 | 188 (70,9) | 115 (63,5) | 303 (67,9) |
| ≥ 75 Jahre, n (%)                                          | 69 (26,0)  | 57 (31,5)  | 126 (28,3) |
| <i>Geschlecht</i>                                          |            |            |            |
| N                                                          | 265        | 181        | 446        |
| Weiblich, n (%)                                            | 122 (46,0) | 87 (48,1)  | 209 (46,9) |
| Männlich, n (%)                                            | 143 (54,0) | 94 (51,9)  | 237 (53,1) |
| <i>Abstammung</i>                                          |            |            |            |
| N                                                          | 265        | 181        | 446        |
| Kaukasisch, n (%)                                          | 192 (72,5) | 131 (72,4) | 323 (72,4) |
| Schwarz oder afro-amerikanisch, n (%)                      | 2 (0,8)    | 2 (1,1)    | 4 (0,9)    |
| Asiatisch, n (%)                                           | 31 (11,7)  | 17 (9,4)   | 48 (10,8)  |
| Amerikanisch indianisch oder Ureinwohner Alaskas, n (%)    | 4 (1,5)    | 1 (0,6)    | 5 (1,1)    |
| Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln, n (%) | 1 (0,4)    | 1 (0,6)    | 2 (0,4)    |
| Nicht berichtet/fehlend, n (%)                             | 35 (13,2)  | 29 (16,0)  | 64 (14,3)  |
| Unbekannt, n (%)                                           | 0          | 0          | 0          |

| Charakteristika zu Baseline                                                            | Isa-VRd       | VRd           | Gesamt        |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| <i>Ethnie</i>                                                                          |               |               |               |
| N                                                                                      | 265           | 181           | 446           |
| Hispanisch oder lateinamerikanisch, n (%)                                              | 4 (1,5)       | 3 (1,7)       | 7 (1,6)       |
| Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch, n (%)                                        | 225 (84,9)    | 150 (82,9)    | 375 (84,1)    |
| Nicht berichtet, n (%)                                                                 | 25 (9,4)      | 23 (12,7)     | 48 (10,8)     |
| Unbekannt, n (%)                                                                       | 11 (4,2)      | 5 (2,8)       | 16 (3,6)      |
| <i>Geographische Region</i>                                                            |               |               |               |
| N                                                                                      | 265           | 181           | 446           |
| Europa, n (%)                                                                          | 169 (63,8)    | 106 (58,6)    | 275 (61,7)    |
| Nordamerika, n (%)                                                                     | 3 (1,1)       | 5 (2,8)       | 8 (1,8)       |
| Asien, n (%)                                                                           | 31 (11,7)     | 15 (8,3)      | 46 (10,3)     |
| Andere Länder, n (%)                                                                   | 62 (23,4)     | 55 (30,4)     | 117 (26,2)    |
| <i>Gewicht (kg)</i>                                                                    |               |               |               |
| N                                                                                      | 265           | 181           | 446           |
| MW (SD)                                                                                | 72,44 (15,47) | 75,24 (15,53) | 73,58 (15,54) |
| Median                                                                                 | 70,80         | 75,00         | 72,20         |
| Spannweite: Min; Max                                                                   | 36,0; 140,0   | 40,7; 125,0   | 36,0; 140,0   |
| <i>Körperoberfläche (m<sup>2</sup>)</i>                                                |               |               |               |
| N                                                                                      | 265           | 181           | 446           |
| MW (SD)                                                                                | 1,80 (0,22)   | 1,82 (0,21)   | 1,80 (0,22)   |
| Median                                                                                 | 1,79          | 1,80          | 1,79          |
| Spannweite: Min; Max                                                                   | 1,2; 2,4      | 1,3; 2,3      | 1,2; 2,4      |
| <b>Krankheitsspezifische Charakteristika</b>                                           |               |               |               |
| <i>Zeit von der Erstdiagnose des Multiplen Myeloms bis zur Randomisierung (Monate)</i> |               |               |               |
| N                                                                                      | 265           | 181           | 446           |
| Monate MW (SD)                                                                         | 2,03 (3,74)   | 1,82 (3,27)   | 1,94 (3,56)   |
| Median                                                                                 | 1,22          | 1,18          | 1,18          |
| Spannweite: Min; Max                                                                   | 0,3; 48,9     | 0,3; 37,7     | 0,3; 48,9     |
| <i>Multipl. Myelom Subtyp bei Studieneintritt</i>                                      |               |               |               |
| N                                                                                      | 265           | 181           | 446           |
| IgG, n (%)                                                                             | 171 (64,5)    | 115 (63,5)    | 286 (64,1)    |
| IgA, n (%)                                                                             | 57 (21,5)     | 41 (22,7)     | 98 (22,0)     |
| IgM, n (%)                                                                             | 1 (0,4)       | 1 (0,6)       | 2 (0,4)       |
| IgD, n (%)                                                                             | 3 (1,1)       | 2 (1,1)       | 5 (1,1)       |
| IgE, n (%)                                                                             | 0             | 0             | 0             |
| Kappa nur leichte Ketten, n (%)                                                        | 21 (7,9)      | 11 (6,1)      | 32 (7,2)      |
| Lambda nur leichte Ketten, n (%)                                                       | 11 (4,2)      | 10 (5,5)      | 21 (4,7)      |
| Nicht bekannt / nicht detektiert, n (%)                                                | 1 (0,4)       | 1 (0,6)       | 2 (0,4)       |

| Charakteristika zu Baseline                                                                                         | Isa-VRd      | VRd          | Gesamt       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| <i>Biklonaler Status bei Studieneintritt</i>                                                                        |              |              |              |
| N                                                                                                                   | 265          | 181          | 446          |
| Ja, n (%)                                                                                                           | 3 (1,1)      | 3 (1,7)      | 6 (1,3)      |
| Nein, n (%)                                                                                                         | 262 (98,9)   | 178 (98,3)   | 440 (98,7)   |
| <i>Beta-2-Mikroglobulin (mg/L) bei Studieneintritt</i>                                                              |              |              |              |
| N                                                                                                                   | 264          | 181          | 445          |
| MW (SD)                                                                                                             | 4,50 (2,60)  | 4,72 (2,72)  | 4,59 (2,65)  |
| Median                                                                                                              | 3,65         | 3,90         | 3,70         |
| Spannweite: Min; Max                                                                                                | 1,2; 18,7    | 1,2; 18,1    | 1,2; 18,7    |
| < 3,5, n (%)                                                                                                        | 124 (47,0)   | 77 (42,5)    | 201 (45,2)   |
| ≥ 3,5 bis < 5,5, n (%)                                                                                              | 73 (27,7)    | 51 (28,2)    | 124 (27,9)   |
| ≥ 5,5, n (%)                                                                                                        | 67 (25,4)    | 53 (29,3)    | 120 (27,0)   |
| <i>Albumin (g/L) bei Studieneintritt</i>                                                                            |              |              |              |
| N                                                                                                                   | 265          | 180          | 445          |
| MW (SD)                                                                                                             | 36,35 (6,19) | 35,66 (6,74) | 36,07 (6,42) |
| Median                                                                                                              | 37,40        | 36,05        | 36,90        |
| Spannweite: Min; Max                                                                                                | 16,0; 52,5   | 19,9; 52,0   | 16,0; 52,5   |
| < 35, n (%)                                                                                                         | 99 (37,4)    | 83 (46,1)    | 182 (40,9)   |
| ≥ 35, n (%)                                                                                                         | 166 (62,6)   | 97 (53,9)    | 263 (59,1)   |
| <i>Serum LDH (IU/L) bei Studieneintritt</i>                                                                         |              |              |              |
| N                                                                                                                   | 263          | 178          | 441          |
| ≤ ULN, n (%)                                                                                                        | 229 (87,1)   | 156 (87,6)   | 385 (87,3)   |
| > ULN, n (%)                                                                                                        | 34 (12,9)    | 22 (12,4)    | 56 (12,7)    |
| <i>ISS-Stadium bei Studieneintritt; basierend auf Messung des β2-Mikroglobulins und Albumins</i>                    |              |              |              |
| N                                                                                                                   | 265          | 181          | 446          |
| Stadium I, n (%)                                                                                                    | 90 (34,0)    | 47 (26,0)    | 137 (30,7)   |
| Stadium II, n (%)                                                                                                   | 107 (40,4)   | 80 (44,2)    | 187 (41,9)   |
| Stadium III, n (%)                                                                                                  | 67 (25,3)    | 53 (29,3)    | 120 (26,9)   |
| Unbekannt, n (%)                                                                                                    | 1 (0,4)      | 1 (0,6)      | 2 (0,4)      |
| <i>R-ISS-Stadium bei Studieneintritt; basierend auf Messung des β2-Mikroglobulins, Albumins, Serum LDH und FISH</i> |              |              |              |
| N                                                                                                                   | 265          | 181          | 446          |
| Stadium I, n (%)                                                                                                    | 66 (24,9)    | 35 (19,3)    | 101 (22,6)   |
| Stadium II, n (%)                                                                                                   | 163 (61,5)   | 123 (68,0)   | 286 (64,1)   |
| Stadium III, n (%)                                                                                                  | 27 (10,2)    | 17 (9,4)     | 44 (9,9)     |
| Nicht klassifiziert, n (%)                                                                                          | 9 (3,4)      | 6 (3,3)      | 15 (3,4)     |

| Charakteristika zu Baseline                                               | Isa-VRd    | VRd        | Gesamt     |
|---------------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------|
| <i>ECOG-PS zu Baseline</i>                                                |            |            |            |
| N                                                                         | 265        | 181        | 446        |
| 0, n (%)                                                                  | 123 (46,4) | 79 (43,6)  | 202 (45,3) |
| 1, n (%)                                                                  | 112 (42,3) | 83 (45,9)  | 195 (43,7) |
| 2, n (%)                                                                  | 29 (10,9)  | 19 (10,5)  | 48 (10,8)  |
| 3, n (%)                                                                  | 1 (0,4)    | 0          | 1 (0,2)    |
| <i>Plasmazellen im Knochenmark bei Studieneintritt</i>                    |            |            |            |
| N                                                                         | 265        | 181        | 446        |
| > 0 %–< 10 %, n (%)                                                       | 11 (4,2)   | 4 (2,2)    | 15 (3,4)   |
| ≥ 10 %–< 20 %, n (%)                                                      | 74 (27,9)  | 43 (23,8)  | 117 (26,2) |
| ≥ 20 %–< 50 %, n (%)                                                      | 114 (43,0) | 82 (45,3)  | 196 (43,9) |
| ≥ 50 %, n (%)                                                             | 66 (24,9)  | 52 (28,7)  | 118 (26,5) |
| <i>Weichteil-Plasmozytom (nach Prüfarztbewertung) bei Studieneintritt</i> |            |            |            |
| N                                                                         | 265        | 181        | 446        |
| Ja, n (%)                                                                 | 49 (18,5)  | 33 (18,2)  | 82 (18,4)  |
| Nein, n (%)                                                               | 216 (81,5) | 148 (81,8) | 364 (81,6) |
| <i>Weichteil-Plasmozytom (nach IRC) bei Studieneintritt</i>               |            |            |            |
| N                                                                         | 265        | 181        | 446        |
| Extra und paramedulläre Erkrankung, n (%)                                 | 1 (0,4)    | 1 (0,6)    | 2 (0,4)    |
| Nur extramedulläre Erkrankung, n (%)                                      | 18 (6,8)   | 6 (3,3)    | 24 (5,4)   |
| Nur paramedulläre Erkrankung, n (%)                                       | 67 (25,3)  | 49 (27,1)  | 116 (26,0) |
| Kein Plasmozytom, n (%)                                                   | 179 (67,5) | 125 (69,1) | 304 (68,2) |
| <i>Knochenmarksläsionen (nach IRC) bei Studieneintritt</i>                |            |            |            |
| N                                                                         | 243        | 164        | 407        |
| Ja, n (%)                                                                 | 173 (71,2) | 128 (78,0) | 301 (74,0) |
| Nein, n (%)                                                               | 70 (28,8)  | 36 (22,0)  | 106 (26,0) |
| <i>Anzahl Knochenmarksläsionen (nach IRC) bei Studieneintritt</i>         |            |            |            |
| N                                                                         | 243        | 164        | 407        |
| Keine, n (%)                                                              | 70 (28,8)  | 36 (22,0)  | 106 (26,0) |
| 1–4, n (%)                                                                | 61 (25,1)  | 53 (32,3)  | 114 (28,0) |
| 5–10, n (%)                                                               | 45 (18,5)  | 24 (14,6)  | 69 (17,0)  |
| > 10, n (%)                                                               | 67 (27,6)  | 51 (31,1)  | 118 (29,0) |
| <i>Zytogenetisches Risiko</i>                                             |            |            |            |
| N                                                                         | 265        | 181        | 446        |
| Hohes Risiko, n (%)                                                       | 40 (15,1)  | 34 (18,8)  | 74 (16,6)  |
| Normales Risiko, n (%)                                                    | 207 (78,1) | 140 (77,3) | 347 (77,8) |
| Nicht bekannt oder fehlend, n (%)                                         | 18 (6,8)   | 7 (3,9)    | 25 (5,6)   |

| Charakteristika zu Baseline                                       | Isa-VRd    | VRd        | Gesamt     |
|-------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------|
| <i>Zytogenetische Abnormalität bestimmt mittels FISH del(17p)</i> |            |            |            |
| N                                                                 | 265        | 181        | 446        |
| Ja, n (%)                                                         | 15 (5,7)   | 9 (5,0)    | 24 (5,4)   |
| Nein, n (%)                                                       | 241 (90,9) | 166 (91,7) | 407 (91,3) |
| Nicht bekannt oder fehlend, n (%)                                 | 9 (3,4)    | 6 (3,3)    | 15 (3,4)   |
| <i>t(4;14)</i>                                                    |            |            |            |
| N                                                                 | 265        | 181        | 446        |
| Ja, n (%)                                                         | 21 (7,9)   | 21 (11,6)  | 42 (9,4)   |
| Nein, n (%)                                                       | 229 (86,4) | 154 (85,1) | 383 (85,9) |
| Nicht bekannt oder fehlend, n (%)                                 | 15 (5,7)   | 6 (3,3)    | 21 (4,7)   |
| <i>t(14;16)</i>                                                   |            |            |            |
| N                                                                 | 265        | 181        | 446        |
| Ja, n (%)                                                         | 5 (1,9)    | 4 (2,2)    | 9 (2,0)    |
| Nein, n (%)                                                       | 246 (92,8) | 170 (93,9) | 416 (93,3) |
| Nicht bekannt oder fehlend, n (%)                                 | 14 (5,3)   | 7 (3,9)    | 21 (4,7)   |
| <i>gain(1q21)</i>                                                 |            |            |            |
| N                                                                 | 265        | 181        | 446        |
| Ja, n (%)                                                         | 63 (23,8)  | 47 (26,0)  | 110 (24,7) |
| Nein, n (%)                                                       | 184 (69,4) | 125 (69,1) | 309 (69,3) |
| Nicht bekannt oder fehlend, n (%)                                 | 18 (6,8)   | 9 (5,0)    | 27 (6,1)   |
| <i>Anzahl zytogenetisch abnormaler Befunde</i>                    |            |            |            |
| N                                                                 | 265        | 181        | 446        |
| 0 abnormale Befunde, n (%)                                        | 128 (48,3) | 84 (46,4)  | 212 (47,5) |
| 1 abnormaler Befund, n (%)                                        | 95 (35,8)  | 73 (40,3)  | 168 (37,7) |
| 2 abnormale Befunde, n (%)                                        | 20 (7,5)   | 15 (8,3)   | 35 (7,8)   |
| Nicht bekannt oder fehlend, n (%)                                 | 22 (8,3)   | 9 (5,0)    | 31 (7,0)   |
| <i>Multiple zytogenetisch abnormale Befunde</i>                   |            |            |            |
| Nur del(17p) und t(4;14), n (%)                                   | 1 (0,4)    | 0          | 1 (0,2)    |
| Nur del(17p) und t(14;16), n (%)                                  | 0          | 0          | 0          |
| Nur gain(1q21) und del(17p), n (%)                                | 5 (1,9)    | 1 (0,6)    | 6 (1,3)    |
| Nur gain(1q21) und t(4;14), n (%)                                 | 11 (4,2)   | 10 (5,5)   | 21 (4,7)   |
| Nur gain(1q21) und t(14;16), n (%)                                | 3 (1,1)    | 4 (2,2)    | 7 (1,6)    |
| Gain(1q21), del(17p) und t(4;14), n (%)                           | 0          | 0          | 0          |
| Gain(1q21), del(17p) und t(14;16), n (%)                          | 0          | 0          | 0          |
| Gain(1q21), t(4;14) und t(14;16), n (%)                           | 14 (5,3)   | 14 (7,7)   | 28 (6,3)   |
| <i>Vorherige Operationen bezogen auf das Multiple Myelom</i>      |            |            |            |
| N                                                                 | 265        | 181        | 446        |
| Ja, n (%)                                                         | 6 (2,3)    | 10 (5,5)   | 16 (3,6)   |

| Charakteristika zu Baseline                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Isa-VRd      | VRd         | Gesamt       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------|--------------|
| <i>Zeit seit der letzten Operation bis zur ersten Verabreichung der Studienmedikation (Monate)</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |              |             |              |
| N                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 6            | 10          | 16           |
| MW (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2,84 (2,76)  | 1,96 (0,87) | 2,29 (1,78)  |
| Median                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1,56         | 1,86        | 1,74         |
| Spannweite: Min; Max                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1,1; 8,2     | 0,8; 3,2    | 0,8; 8,2     |
| <i>Vorherige Radiotherapien bezogen auf das Multiple Myelom</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |              |             |              |
| N                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 265          | 181         | 446          |
| Ja, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 10 (3,8)     | 8 (4,4)     | 18 (4,0)     |
| <i>Zeit seit der letzten Radiotherapie bis zur ersten Verabreichung der Studienmedikation (Monate)</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |              |             |              |
| N                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 8            | 8           | 16           |
| MW (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 7,29 (16,33) | 1,72 (1,10) | 4,51 (11,54) |
| Median                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1,53         | 1,28        | 1,35         |
| Spannweite: Min; Max                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0,7; 47,6    | 0,7; 4,1    | 0,7; 47,6    |
| del: Deletion; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; IgA: Immunglobulin A; IgD: Immunglobulin D; IgE: Immunglobulin E; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; IRC: Independent Review Committee; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ISS: International Staging System; IU: Internationale Einheit (International Unit); LDH: Laktatdehydrogenase; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; R-ISS: Revised International Staging System; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); t: Translokation; ULN: Obere Grenze der Norm (Upper Limit of Normal); VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.<br>Quelle: Sanofi 2024a |              |             |              |

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – IMROZ-Studie (Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“)

| Charakteristika zu Baseline           | Isa-VRd    | VRd        | Gesamt     |
|---------------------------------------|------------|------------|------------|
| <b>Demographische Charakteristika</b> |            |            |            |
| <i>Alter (Jahre)</i>                  |            |            |            |
| N                                     | 196        | 136        | 332        |
| MW (SD)                               | 73,2 (3,6) | 73,1 (4,3) | 73,2 (3,9) |
| Median                                | 73,0       | 73,0       | 73,0       |
| Spannweite: Min; Max                  | 60; 80     | 55; 80     | 55; 80     |
| <i>Alterskategorien</i>               |            |            |            |
| N                                     | 196        | 136        | 332        |
| < 65 Jahre, n (%)                     | 8 (4,1)    | 8 (5,9)    | 16 (4,8)   |
| ≥ 65 bis < 75 Jahre, n (%)            | 119 (60,7) | 71 (52,2)  | 190 (57,2) |
| ≥ 75 Jahre, n (%)                     | 69 (35,2)  | 57 (41,9)  | 126 (38,0) |

| <b>Charakteristika zu Baseline</b>                         | <b>Isa-VRd</b> | <b>VRd</b>    | <b>Gesamt</b> |
|------------------------------------------------------------|----------------|---------------|---------------|
| <i>Geschlecht</i>                                          |                |               |               |
| N                                                          | 196            | 136           | 332           |
| Weiblich, n (%)                                            | 90 (45,9)      | 63 (46,3)     | 153 (46,1)    |
| Männlich, n (%)                                            | 106 (54,1)     | 73 (53,7)     | 179 (53,9)    |
| <i>Abstammung</i>                                          |                |               |               |
| N                                                          | 196            | 136           | 332           |
| Kaukasisch, n (%)                                          | 149 (76,0)     | 103 (75,7)    | 252 (75,9)    |
| Schwarz oder afro-amerikanisch, n (%)                      | 2 (1,0)        | 2 (1,5)       | 4 (1,2)       |
| Asiatisch, n (%)                                           | 19 (9,7)       | 11 (8,1)      | 30 (9,0)      |
| Amerikanisch indianisch oder Ureinwohner Alaskas, n (%)    | 4 (2,0)        | 1 (0,7)       | 5 (1,5)       |
| Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln, n (%) | 0              | 1 (0,7)       | 1 (0,3)       |
| Nicht berichtet/fehlend, n (%)                             | 22 (11,2)      | 18 (13,2)     | 40 (12,0)     |
| Unbekannt, n (%)                                           | 0              | 0             | 0             |
| <i>Ethnie</i>                                              |                |               |               |
| N                                                          | 196            | 136           | 332           |
| Hispanisch oder lateinamerikanisch, n (%)                  | 4 (2,0)        | 3 (2,2)       | 7 (2,1)       |
| Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch, n (%)            | 171 (87,2)     | 116 (85,3)    | 287 (86,4)    |
| Nicht berichtet, n (%)                                     | 15 (7,7)       | 14 (10,3)     | 29 (8,7)      |
| Unbekannt, n (%)                                           | 6 (3,1)        | 3 (2,2)       | 9 (2,7)       |
| <i>Geographische Region</i>                                |                |               |               |
| N                                                          | 196            | 136           | 332           |
| Europa, n (%)                                              | 131 (66,8)     | 82 (60,3)     | 213 (64,2)    |
| Nordamerika, n (%)                                         | 2 (1,0)        | 5 (3,7)       | 7 (2,1)       |
| Asien, n (%)                                               | 19 (9,7)       | 9 (6,6)       | 28 (8,4)      |
| Andere Länder, n (%)                                       | 44 (22,4)      | 40 (29,4)     | 84 (25,3)     |
| <i>Gewicht (kg)</i>                                        |                |               |               |
| N                                                          | 196            | 136           | 332           |
| MW (SD)                                                    | 72,16 (15,45)  | 75,68 (15,95) | 73,60 (15,73) |
| Median                                                     | 70,75          | 75,30         | 72,00         |
| Spannweite: Min; Max                                       | 36,0; 140,0    | 47,0; 125,0   | 36,0; 140,0   |
| <i>Körperoberfläche (m<sup>2</sup>)</i>                    |                |               |               |
| N                                                          | 196            | 136           | 332           |
| MW (SD)                                                    | 1,79 (0,22)    | 1,83 (0,21)   | 1,81 (0,22)   |
| Median                                                     | 1,79           | 1,81          | 1,80          |
| Spannweite: Min; Max                                       | 1,2; 2,4       | 1,4; 2,3      | 1,2; 2,4      |



| Charakteristika zu Baseline                                                            | Isa-VRd      | VRd          | Gesamt       |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| <b>Krankheitsspezifische Charakteristika</b>                                           |              |              |              |
| <i>Zeit von der Erstdiagnose des Multiplen Myeloms bis zur Randomisierung (Monate)</i> |              |              |              |
| N                                                                                      | 196          | 136          | 332          |
| Monate MW (SD)                                                                         | 2,15 (4,24)  | 1,81 (3,32)  | 2,01 (3,89)  |
| Median                                                                                 | 1,25         | 1,17         | 1,20         |
| Spannweite: Min; Max                                                                   | 0,3; 48,9    | 0,3; 37,7    | 0,3; 48,9    |
| <i>Multipl. Myelom Subtyp bei Studieneintritt</i>                                      |              |              |              |
| N                                                                                      | 196          | 136          | 332          |
| IgG, n (%)                                                                             | 129 (65,8)   | 92 (67,6)    | 221 (66,6)   |
| IgA, n (%)                                                                             | 40 (20,4)    | 30 (22,1)    | 70 (21,1)    |
| IgM, n (%)                                                                             | 1 (0,5)      | 0            | 1 (0,3)      |
| IgD, n (%)                                                                             | 3 (1,5)      | 1 (0,7)      | 4 (1,2)      |
| IgE, n (%)                                                                             | 0            | 0            | 0            |
| Kappa nur leichte Ketten, n (%)                                                        | 14 (7,1)     | 6 (4,4)      | 20 (6,0)     |
| Lambda nur leichte Ketten, n (%)                                                       | 8 (4,1)      | 7 (5,1)      | 15 (4,5)     |
| Nicht bekannt / nicht detektiert, n (%)                                                | 1 (0,5)      | 0            | 1 (0,3)      |
| <i>Biklonaler Status bei Studieneintritt</i>                                           |              |              |              |
| N                                                                                      | 196          | 136          | 332          |
| Ja, n (%)                                                                              | 2 (1,0)      | 3 (2,2)      | 5 (1,5)      |
| Nein, n (%)                                                                            | 194 (99,0)   | 133 (97,8)   | 327 (98,5)   |
| <i>Beta-2-Mikroglobulin (mg/L) bei Studieneintritt</i>                                 |              |              |              |
| N                                                                                      | 195          | 136          | 331          |
| MW (SD)                                                                                | 4,73 (2,71)  | 4,79 (2,73)  | 4,75 (2,72)  |
| Median                                                                                 | 3,75         | 4,00         | 3,80         |
| Spannweite: Min; Max                                                                   | 1,6; 18,7    | 1,7; 18,1    | 1,6; 18,7    |
| < 3,5, n (%)                                                                           | 82 (42,1)    | 57 (41,9)    | 139 (42,0)   |
| ≥ 3,5 bis < 5,5, n (%)                                                                 | 55 (28,2)    | 40 (29,4)    | 95 (28,7)    |
| ≥ 5,5, n (%)                                                                           | 58 (29,7)    | 39 (28,7)    | 97 (29,3)    |
| <i>Albumin (g/L) bei Studieneintritt</i>                                               |              |              |              |
| N                                                                                      | 196          | 135          | 331          |
| MW (SD)                                                                                | 35,82 (6,36) | 35,49 (6,47) | 35,69 (6,40) |
| Median                                                                                 | 36,15        | 35,90        | 36,00        |
| Spannweite: Min; Max                                                                   | 16,0; 52,5   | 19,9; 52,0   | 16,0; 52,5   |
| < 35, n (%)                                                                            | 78 (39,8)    | 64 (47,4)    | 142 (42,9)   |
| ≥ 35, n (%)                                                                            | 118 (60,2)   | 71 (52,6)    | 189 (57,1)   |
| <i>Serum LDH (IU/L) bei Studieneintritt</i>                                            |              |              |              |
| N                                                                                      | 195          | 134          | 329          |
| ≤ ULN, n (%)                                                                           | 167 (85,6)   | 116 (86,6)   | 283 (86,0)   |
| > ULN, n (%)                                                                           | 28 (14,4)    | 18 (13,4)    | 46 (14,0)    |

| Charakteristika zu Baseline                                                                                                          | Isa-VRd    | VRd        | Gesamt     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------|
| <i>ISS-Stadium bei Studieneintritt; basierend auf Messung des <math>\beta</math>2-Mikroglobulins und Albumins</i>                    |            |            |            |
| N                                                                                                                                    | 196        | 136        | 332        |
| Stadium I, n (%)                                                                                                                     | 57 (29,1)  | 33 (24,3)  | 90 (27,1)  |
| Stadium II, n (%)                                                                                                                    | 80 (40,8)  | 63 (46,3)  | 143 (43,1) |
| Stadium III, n (%)                                                                                                                   | 58 (29,6)  | 39 (28,7)  | 97 (29,2)  |
| Unbekannt, n (%)                                                                                                                     | 1 (0,5)    | 1 (0,7)    | 2 (0,6)    |
| <i>R-ISS-Stadium bei Studieneintritt; basierend auf Messung des <math>\beta</math>2-Mikroglobulins, Albumins, Serum LDH und FISH</i> |            |            |            |
| N                                                                                                                                    | 196        | 136        | 332        |
| Stadium I, n (%)                                                                                                                     | 41 (20,9)  | 24 (17,6)  | 65 (19,6)  |
| Stadium II, n (%)                                                                                                                    | 126 (64,3) | 96 (70,6)  | 222 (66,9) |
| Stadium III, n (%)                                                                                                                   | 24 (12,2)  | 12 (8,8)   | 36 (10,8)  |
| Nicht klassifiziert, n (%)                                                                                                           | 5 (2,6)    | 4 (2,9)    | 9 (2,7)    |
| <i>ECOG-PS zu Baseline</i>                                                                                                           |            |            |            |
| N                                                                                                                                    | 196        | 136        | 332        |
| 0, n (%)                                                                                                                             | 91 (46,4)  | 54 (39,7)  | 145 (43,7) |
| 1, n (%)                                                                                                                             | 75 (38,3)  | 63 (46,3)  | 138 (41,6) |
| 2, n (%)                                                                                                                             | 29 (14,8)  | 19 (14,0)  | 48 (14,5)  |
| 3, n (%)                                                                                                                             | 1 (0,5)    | 0          | 1 (0,3)    |
| <i>Plasmazellen im Knochenmark bei Studieneintritt</i>                                                                               |            |            |            |
| N                                                                                                                                    | 196        | 136        | 332        |
| > 0 %–< 10 %, n (%)                                                                                                                  | 8 (4,1)    | 2 (1,5)    | 10 (3,0)   |
| $\geq$ 10 %–< 20 %, n (%)                                                                                                            | 49 (25,0)  | 27 (19,9)  | 76 (22,9)  |
| $\geq$ 20 %–< 50 %, n (%)                                                                                                            | 90 (45,9)  | 66 (48,5)  | 156 (47,0) |
| $\geq$ 50 %, n (%)                                                                                                                   | 49 (25,0)  | 41 (30,1)  | 90 (27,1)  |
| <i>Weichteil-Plasmozytom (nach Prüfarztbewertung) bei Studieneintritt</i>                                                            |            |            |            |
| N                                                                                                                                    | 196        | 136        | 332        |
| Ja, n (%)                                                                                                                            | 34 (17,3)  | 28 (20,6)  | 62 (19,7)  |
| Nein, n (%)                                                                                                                          | 162 (82,7) | 108 (79,4) | 270 (81,3) |
| <i>Weichteil-Plasmozytom (nach IRC) bei Studieneintritt</i>                                                                          |            |            |            |
| N                                                                                                                                    | 196        | 136        | 332        |
| Extra und paramedulläre Erkrankung, n (%)                                                                                            | 1 (0,5)    | 1 (0,7)    | 2 (0,6)    |
| Nur extramedulläre Erkrankung, n (%)                                                                                                 | 12 (6,1)   | 4 (2,9)    | 16 (4,8)   |
| Nur paramedulläre Erkrankung, n (%)                                                                                                  | 50 (25,5)  | 39 (28,7)  | 89 (26,8)  |
| Kein Plasmozytom, n (%)                                                                                                              | 133 (67,9) | 92 (67,6)  | 225 (67,8) |
| <i>Knochenmarksläsionen (nach IRC) bei Studieneintritt</i>                                                                           |            |            |            |
| N                                                                                                                                    | 179        | 123        | 302        |
| Ja, n (%)                                                                                                                            | 129 (72,1) | 95 (77,2)  | 224 (74,2) |
| Nein, n (%)                                                                                                                          | 50 (27,9)  | 28 (22,8)  | 78 (25,8)  |

| Charakteristika zu Baseline                                       | Isa-VRd    | VRd        | Gesamt     |
|-------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------|
| <i>Anzahl Knochenmarksläsionen (nach IRC) bei Studieneintritt</i> |            |            |            |
| N                                                                 | 179        | 123        | 302        |
| Keine, n (%)                                                      | 50 (27,9)  | 28 (22,8)  | 78 (25,8)  |
| 1–4, n (%)                                                        | 50 (27,9)  | 39 (31,7)  | 89 (29,5)  |
| 5–10, n (%)                                                       | 27 (15,1)  | 19 (15,4)  | 46 (15,2)  |
| > 10, n (%)                                                       | 52 (29,1)  | 37 (30,1)  | 89 (29,5)  |
| <i>Zytogenetisches Risiko</i>                                     |            |            |            |
| N                                                                 | 196        | 136        | 332        |
| Hohes Risiko, n (%)                                               | 31 (15,8)  | 24 (17,6)  | 55 (16,6)  |
| Normales Risiko, n (%)                                            | 151 (77,0) | 107 (78,7) | 258 (77,7) |
| Nicht bekannt oder fehlend, n (%)                                 | 14 (7,1)   | 5 (3,7)    | 19 (5,7)   |
| <i>Zytogenetische Abnormalität bestimmt mittels FISH del(17p)</i> |            |            |            |
| N                                                                 | 196        | 136        | 332        |
| Ja, n (%)                                                         | 10 (5,1)   | 8 (5,9)    | 18 (5,4)   |
| Nein, n (%)                                                       | 179 (91,3) | 124 (91,2) | 303 (91,3) |
| Nicht bekannt oder fehlend, n (%)                                 | 7 (3,6)    | 4 (2,9)    | 11 (3,3)   |
| <i>t(4;14)</i>                                                    |            |            |            |
| N                                                                 | 196        | 136        | 332        |
| Ja, n (%)                                                         | 17 (8,7)   | 14 (10,3)  | 31 (9,3)   |
| Nein, n (%)                                                       | 168 (85,7) | 117 (86,0) | 285 (85,8) |
| Nicht bekannt oder fehlend, n (%)                                 | 11 (5,6)   | 5 (3,7)    | 16 (4,8)   |
| <i>t(14;16)</i>                                                   |            |            |            |
| N                                                                 | 196        | 136        | 332        |
| Ja, n (%)                                                         | 5 (2,6)    | 2 (1,5)    | 7 (2,1)    |
| Nein, n (%)                                                       | 180 (91,8) | 129 (94,9) | 309 (93,1) |
| Nicht bekannt oder fehlend, n (%)                                 | 11 (5,6)   | 5 (3,7)    | 16 (4,8)   |
| <i>gain(1q21)</i>                                                 |            |            |            |
| N                                                                 | 196        | 136        | 332        |
| Ja, n (%)                                                         | 39 (19,9)  | 37 (17,2)  | 76 (22,9)  |
| Nein, n (%)                                                       | 143 (73,0) | 93 (68,4)  | 236 (71,1) |
| Nicht bekannt oder fehlend, n (%)                                 | 14 (7,1)   | 6 (4,4)    | 20 (6,0)   |
| <i>Anzahl zytogenetisch abnormaler Befunde</i>                    |            |            |            |
| N                                                                 | 196        | 136        | 332        |
| 0 abnormale Befunde, n (%)                                        | 100 (51,0) | 64 (47,1)  | 164 (49,4) |
| 1 abnormaler Befund, n (%)                                        | 64 (32,7)  | 56 (41,2)  | 120 (36,1) |
| 2 abnormale Befunde, n (%)                                        | 15 (7,7)   | 10 (7,4)   | 25 (7,5)   |
| Nicht bekannt oder fehlend, n (%)                                 | 17 (8,7)   | 6 (4,4)    | 23 (6,9)   |

| Charakteristika zu Baseline                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Isa-VRd      | VRd         | Gesamt       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------|--------------|
| <i>Multiple zytogenetisch abnormale Befunde</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |              |             |              |
| Nur del(17p) und t(4;14), n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1 (0,5)      | 0           | 1 (0,3)      |
| Nur del(17p) und t(14;16), n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0            | 0           | 0            |
| Nur gain(1q21) und del(17p), n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 3 (1,5)      | 1 (0,7)     | 4 (1,2)      |
| Nur gain(1q21) und t(4;14), n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 8 (4,1)      | 7 (5,1)     | 15 (4,5)     |
| Nur gain(1q21) und t(14;16), n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 3 (1,5)      | 2 (1,5)     | 5 (1,5)      |
| Gain(1q21), del(17p) und t(4;14), n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0            | 0           | 0            |
| Gain(1q21), del(17p) und t(14;16), n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0            | 0           | 0            |
| Gain(1q21), t(4;14) und t(14;16), n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 11 (5,6)     | 9 (6,6)     | 20 (6,0)     |
| <i>Vorherige Operationen bezogen auf das Multiple Myelom</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |              |             |              |
| N                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 196          | 136         | 332          |
| Ja, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 3 (1,5)      | 4 (2,9)     | 7 (2,1)      |
| <i>Zeit seit der letzten Operation bis zur ersten Verabreichung der Studienmedikation (Monate)</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |              |             |              |
| N                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 3            | 4           | 7            |
| MW (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 4,25 (3,59)  | 2,00 (1,07) | 2,97 (2,51)  |
| Median                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 3,22         | 2,00        | 2,50         |
| Spannweite: Min; Max                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1,3; 8,2     | 0,8; 3,2    | 0,8; 8,2     |
| <i>Vorherige Radiotherapien bezogen auf das Multiple Myelom</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |              |             |              |
| N                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 196          | 136         | 332          |
| Ja, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 7 (3,6)      | 7 (5,1)     | 14 (4,2)     |
| <i>Zeit seit der letzten Radiotherapie bis zur ersten Verabreichung der Studienmedikation (Monate)</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |              |             |              |
| N                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 6            | 7           | 13           |
| MW (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 9,33 (18,79) | 1,79 (1,17) | 5,27 (12,77) |
| Median                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1,53         | 1,28        | 1,41         |
| Spannweite: Min; Max                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 0,9; 47,6    | 0,7; 4,1    | 0,7; 47,6    |
| ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; del: Deletion; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; IgA: Immunglobulin A; IgD: Immunglobulin D; IgE: Immunglobulin E; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; IRC: Independent Review Committee; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ISS: International Staging System; IU: Internationale Einheit (International Unit); LDH: Laktatdehydrogenase; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; R-ISS: Revised International Staging System; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); t: Translokation; ULN: Obere Grenze der Norm (Upper Limit of Normal); VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.<br>Quelle: Sanofi 2024a |              |             |              |

*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.*

### **IMROZ-Studie**

Bei der IMROZ-Studie handelt es sich um eine laufende, randomisierte, zweiarmlige, aktiv-kontrollierte, offene, multinationale, multizentrische Phase-III-Studie. Es wurden erwachsene Patienten mit NDMM, die nicht für eine ASZT geeignet sind, einbezogen.

Die Studienteilnehmer wurden mit Hilfe einer IRT in einem Verhältnis von 2:3 in die Studienarme VRd und Isa-VRd randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Land (Nicht-China vs. China), Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert).

### **Studiendesign**

Die Studie inkludiert eine Induktionsphase und eine Erhaltungsphase.

Die Induktionsphase umfasst insgesamt 24 Wochen. Die Dauer jedes Zyklus in der Induktionsphase beträgt in beiden Studienarmen 42 Tage (6 Wochen), und es sind insgesamt 4 Zyklen vorgesehen.

Nach Abschluss von Zyklus 4 treten die Teilnehmer in die Erhaltungsphase ein. Die Dauer eines jeden Zyklus beträgt in der Erhaltungsphase 28 Tage (4 Wochen). Die Behandlung wird in beiden Studienarmen bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder dem Studienabbruch durch den Patienten fortgeführt.

Patienten, die in den VRd-Arm randomisiert wurden, können im Rahmen eines Crossovers auf eine Behandlung mit Isa-Rd umgestellt werden, wenn sich während der Erhaltungsphase eine Krankheitsprogression bestätigt.

### **Datenschnitte**

Neben der finalen Analyse waren für die IMROZ-Studie insgesamt 3 Interimsanalysen zur Bewertung des PFS geplant, nachdem jeweils 60 %, 75 % bzw. 85 % der PFS-Ereignisse beobachtet wurden. Zum Zeitpunkt der ersten geplanten Interimsanalyse (60 % PFS-Ereignisse) wurde der Sponsor nach Entscheidung des Data Monitoring Committee (DMC) nicht entblindet. Eine Auswertung der Studie erfolgte zu diesem Zeitpunkt daher nicht.

Der in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogene Datenschnitt vom 26. September 2023 entspricht der geplanten PFS-Interimsanalyse 2 (d. h. dem Datum, an dem

voraussichtlich 75 % der PFS-Ereignisse (entspricht 167 Ereignissen) aus der Gesamtpopulation beobachtet werden). Insgesamt wurden 162 PFS-Ereignisse beobachtet, die von einem IRC bestimmt wurden. Für die Auswertungen zur Sicherheit und Verträglichkeit wird der operative Datenschnitt vom 03. Oktober 2023 herangezogen.

### **Studienpopulation**

Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse am 26. September 2023 waren 446 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon 265 im Interventionsarm (Isa-VRd) und 181 im Kontrollarm (VRd). Hinsichtlich der demografischen sowie krankheitsspezifischen Patientencharakteristika sind die 2 Gruppen gut vergleichbar (siehe Tabelle 4-14). Das mediane Alter der Gesamtpopulation betrug 72,0 Jahre; der mit 53,1 % etwas überwiegende Anteil der Patienten waren Männer. Die mittlere Zeitspanne von Diagnosestellung bis zur Randomisierung betrug 1,94 Monate (Median 1,18 Monate). Bei der Mehrzahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde zum Zeitpunkt der Diagnose das Multiple Myelom Typ IgG diagnostiziert (64,1 %). Bei knapp einem Viertel (22,0 %) lag bei Diagnose ein Multiples Myelom Typ IgA vor. Bei Studieneintritt befanden sich 22,6 % der Patienten im R-ISS-Krankheitsstadium I, weitere 64,1 % im Stadium II und 9,9 % im Stadium III. Die meisten Patienten hatten zu Studienbeginn einen ECOG-PS von 0 (45,3 %) oder 1 (43,7 %). Ein Weichteil-Plasmozytom lag nur bei 18,4 % der Patienten vor, allerdings zeigten sich bei 74,0 % der Patienten Knochenmarksläsionen (nach IRC-Bewertung). Die in die Studie eingeschlossenen NDMM-Patienten waren weitestgehend unvorbehandelt, so hatten lediglich 3,6 % bereits zuvor eine Operation in Bezug auf das Multiple Myelom und 4,0 % eine vorherige Radiotherapie erhalten.

Die demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika der Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ waren mit den Patientencharakteristika der Gesamtpopulation vergleichbar (siehe Tabelle 4-15). Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse am 26. September 2023 waren 332 Patienten in die Studie eingeschlossen und gemäß der EMA für eine ASZT nicht geeignet, davon 196 im Interventionsarm (Isa-VRd) und 136 im Kontrollarm (VRd). Das mediane Alter der Teilpopulation betrug 73,0 Jahre; der mit 53,9 % etwas überwiegende Anteil der Patienten war wie in der Gesamtpopulation männlich. Die mittlere Zeitspanne von Diagnosestellung bis zur Randomisierung betrug 2,01 Monate (Median 1,20 Monate). Bei Studieneintritt befanden sich 19,6 % der Patienten im R-ISS-Krankheitsstadium I, weitere 66,9 % im Stadium II und 10,8 % im Stadium III. Die meisten Patienten hatten zu Studienbeginn wie in der Gesamtpopulation einen ECOG-PS von 0 oder 1 (85,2 %). Die in die Studie eingeschlossenen NDMM-Patienten der Teilpopulation waren ebenfalls weitestgehend unvorbehandelt, so hatten lediglich 2,1 % bereits zuvor eine Operation in Bezug auf das Multiple Myelom und 4,2 % eine vorherige Radiotherapie erhalten.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die IMROZ-Studie wird vorwiegend in Ländern durchgeführt, die im Hinblick auf ihre Gesellschaftssysteme, Kultur und Ethnologie zu den Ländern der westlichen Welt zählen. Mit 61,7 % kamen fast zwei Drittel aller Studienteilnehmer aus Europa. Mehr als zwei Drittel der randomisierten Patienten waren kaukasischer Abstammung (72,4 %). Insgesamt 46,9 % waren weiblichen, 53,1 % männlichen Geschlechts. Nach Aussagen der DGHO und des

Robert Koch-Instituts (RKI) bestätigt der leicht überwiegende Anteil männlicher Patienten reale Daten im Praxisalltag, nach denen Männer gegenüber Frauen eine etwas höhere Erkrankungsrate haben (DGHO 2024; RKI 2023). 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 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                 | Adäquate Erzeugung<br>der Randomisierungs-<br>sequenz | Verdeckung der<br>Gruppenzuteilung | Verblindung |                         | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte | Verzerrungspotenzial<br>auf Studienebene |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------|-------------------------|------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------|
|                                                                        |                                                       |                                    | Patient     | Behandelnde<br>Personen |                                          |                            |                                          |
| IMROZ                                                                  | ja                                                    | ja                                 | nein        | nein                    | ja                                       | ja                         | niedrig                                  |
| RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial). |                                                       |                                    |             |                         |                                          |                            |                                          |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Die Randomisierung wurde mittels einer computergenerierten zentralisierten IRT durchgeführt, welche eine adäquate Erzeugung einer Randomisierungssequenz und auch verdeckte Gruppenzuteilung sicherstellt (Sanofi 2024a).

Eine mögliche Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit wurde 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, wurde die Auswertung der Angaben zum Therapieansprechen und zur Krankheitsprogression von einem verblindeten IRC durchgeführt und basierte auf objektiven Kriterien (IMWG-Kriterien).

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt und es sind nach Abgleich von Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorhanden.

Vor diesem Hintergrund ist das Verzerrungspotenzial der IMROZ-Studie 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 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Mortalität           | Morbidität                         |                    |                               |                                |           | Gesundheitsbezogene Lebensqualität                              |                                                  | Verträglichkeit              |
|--------|----------------------|------------------------------------|--------------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------|
|        | Gesamtüberleben (OS) | Progressionsfreies Überleben (PFS) | Therapieansprechen | EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) | EORTC QLQ-MY20 (Symptomskalen) | EQ-5D VAS | EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitszustand) | EORTC-QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild) | Unerwünschte Ereignisse (UE) |
| IMROZ  | ja                   | ja                                 | ja                 | ja                            | ja                             | ja        | ja                                                              | ja                                               | ja                           |

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; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); UE: Unerwünschtes Ereignis.

##### 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]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine

Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

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  $\geq 3$ ) 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 Mortalität – RCT****4.3.1.3.1.1.1 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 4-18: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS)

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                              | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IMROZ                                                                                                                                                                                                                                                               | <p>OS wurde definiert als das Zeitintervall zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Zeitpunkt des Todes unabhängig von der Todesursache.</p> <p>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.</p> <p>Der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) wurde durch ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, welches die Behandlung als Kovariate beinhaltet, geschätzt. Zusätzlich wurde der zweiseitige p-Wert basierend auf dem stratifizierten Cox-Regressionsmodell sowie der zweiseitige p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-rank Test dargestellt. Die Stratifizierung erfolgte nach Alter (&lt; 70 Jahre; ≥ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II; III oder nicht klassifiziert).</p> <p>Neben der Anzahl der Patienten mit Ereignis wurde das mediane OS, einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Die Analysen beruhen auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt, sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ (operationalisiert als Patienten &lt; 65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, Patienten 65 – 69 Jahre mit ECOG-PS = 2 sowie Patienten ≥ 70 Jahre), und dem Datenschnitt zum 26.09.2023.</p> |
| ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); 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 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt 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 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| IMROZ                                                                                                                                   | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | nein                    | hoch                          |
| ITT: Intention-to-treat; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial). |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*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 des ITT-Prinzips.

Allerdings kann der mögliche Behandlungswechsel (Crossover) aus dem Kontrollarm zu Isa-Rd den Vergleich der Behandlungsarme verzerren. Insgesamt ergibt sich hieraus daher ein hohes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS.

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

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt OS beträgt für die ITT-Population zum Datenschnitt vom 26. September 2023 im Isa-VRd-Arm 56,80 Monate und im VRd-Arm 56,41 Monate. Für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ beträgt die mediane Beobachtungsdauer im Isa-VRd-Arm 56,56 Monate und im VRd-Arm 55,92 Monate.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt                                                               | Isa-VRd       |                                        | VRd           |                                        | Isa-VRd vs. VRd                               |                              |
|------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------|---------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                        | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>IMROZ – Gesamtpopulation</b>                                        |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| OS                                                                     | 69/265 (26,0) | NE [NE; NE]                            | 59/181 (32,6) | NE [NE; NE]                            | 0,78 [0,55; 1,10] 0,1529                      | 0,1520                       |
| <b>IMROZ – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“</b> |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| OS                                                                     | 57/196 (29,1) | NE [NE; NE]                            | 48/136 (35,3) | NE [63,6; NE]                          | 0,80 [0,55; 1,18] 0,2568                      | 0,2562                       |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Isa-VRd |                                        | VRd     |                                        | Isa-VRd vs. VRd                               |                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------------------------------------|---------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c</sup> |
| Datenschnitt: 26.09.2023, Analysepopulation: ITT-Population<br>a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer.<br>b: Berechnet mittels Cox-Regression, stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert).<br>c: Berechnet mittels Log-rank Test stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert).<br>ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar;<br>OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); R-ISS: Revised International Staging System; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.<br>Quelle: Sanofi 2024b |         |                                        |         |                                        |                                               |                              |

### Gesamtpopulation

Die Analyse des Endpunktes OS zeigt für die Gesamtpopulation einen numerischen Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Bis zum Datenschnitt vom 26. September 2023 sind im Isa-VRd-Arm 69 Todesfälle (26,0 %) und im VRd-Arm 59 Todesfälle (32,6 %) aufgetreten. Der Median der Gesamtüberlebenszeit ist in beiden Studienarmen noch nicht erreicht. Die basierend auf dem Cox-Modell geschätzte Ereigniszeitanalyse (HR = 0,78; 95 %-KI [0,55; 1,10]) deutet auf eine Verlängerung des OS zugunsten der Behandlung mit Isa-VRd im Vergleich zu VRd hin (siehe Tabelle 4-20).

Die Abbildung 4-2 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS für die ITT-Population. Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven weist auf einen Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd in Bezug auf das OS hin, der korrespondierende Log-rank Test ist jedoch nicht statistisch signifikant (p = 0,1520).

### Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

Für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ zeigt sich für das OS ebenfalls ein numerischer Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Bis zum Datenschnitt vom 26. September 2023 sind im Isa-VRd-Arm 57 Todesfälle (29,1 %) und im VRd-Arm 48 Todesfälle (35,3 %) aufgetreten. Der Median der Gesamtüberlebenszeit ist in beiden Studienarmen noch nicht erreicht. Die basierend auf dem Cox-Modell geschätzte Ereigniszeitanalyse (HR = 0,80; 95 %-KI [0,55; 1,18]) deutet auf eine Verlängerung des OS zugunsten der Behandlung mit Isa-VRd im Vergleich zu VRd hin (siehe Tabelle 4-20).

Die Abbildung 4-3 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“. Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven weist

auf einen Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd in Bezug auf das OS hin, der korrespondierende Log-rank Test ist jedoch nicht statistisch signifikant ( $p = 0,2562$ ).

Insgesamt zeigen die Ergebnisse zum OS einen numerischen Vorteil hinsichtlich des OS von Isa-VRd gegenüber VRd.

### Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtpopulation

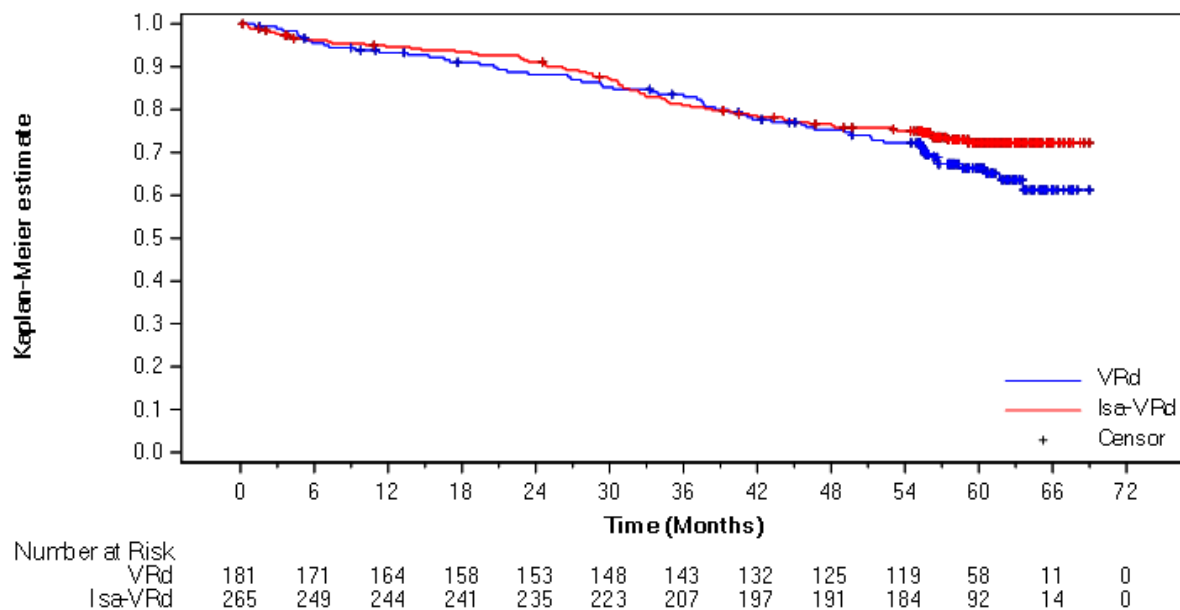


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS (ITT-Population) – Gesamtpopulation

Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

### Kaplan-Meier-Kurven für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

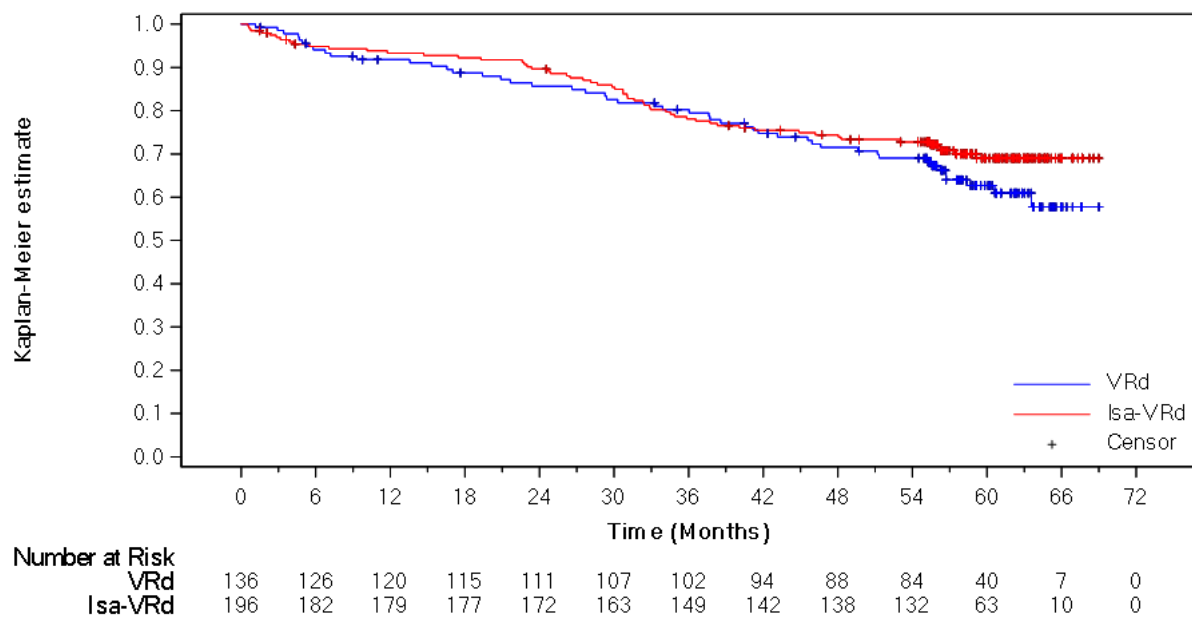


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

*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 (IMROZ) 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 übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen.



**4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT****4.3.1.3.1.2.1 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 4-21: Operationalisierung von Progressionsfreiem Überleben (PFS)

| Studie | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IMROZ  | <p>PFS wurde definiert als Zeitspanne zwischen Zeitpunkt der Randomisierung und Zeitpunkt der ersten dokumentierten Progression der Erkrankung bzw. Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis früher eintrat.</p> <p>Patienten ohne Krankheitsprogression oder Tod vor dem Datenschnitt der Analyse oder vor Beginn einer nachfolgenden Anti-Myelom-Therapie wurden zum letzten zur Verfügung stehenden Untersuchungszeitpunkt mit Tumorbeurteilung zensiert, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat (nachfolgende Anti-Myelom-Therapie oder Datenschnitt der Analyse).</p> <p>Patienten, die ihre Einverständniserklärung vor Eintritt einer Krankheitsprogression zurückgezogen haben und Patienten, die nicht mehr für eine Nachbeobachtung zur Verfügung stehen („Lost-to-follow up“), wurden zum letzten zur Verfügung stehenden Untersuchungszeitpunkt zensiert.</p> <p>Eine Krankheitsprogression oder Tod, die mehr als 13 Wochen nach der letzten gültigen Krankheitsbeurteilung auftraten (d. h. nach &gt; 2 aufeinanderfolgenden verpassten Krankheitsbeurteilungen), wurden zum Datum der letzten gültigen Krankheitsbeurteilung ohne Anzeichen einer Progression vor Beginn einer neuen Anti-Myelom-Therapie (falls es eine solche gab) oder zum Datenschnitt der Analyse zensiert, je nachdem was zuerst eintrat.</p> <p>Ein Patient ohne PFS-Ereignis (Tod oder Krankheitsprogression) und ohne valide Krankheitsbeurteilung nach Baseline wurde auf den Tag der Randomisierung zensiert (Tag 1).</p> <p>Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgte auf Basis der IMWG-Kriterien durch ein IRC und wurde wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhung des M-Protein-Anteils um <math>\geq 25\%</math> verglichen mit dem niedrigsten gemessenen Wert in 2 aufeinanderfolgenden Messungen, wenn die folgenden Kriterien erfüllt sind: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Serum M-Protein (absoluter Anstieg <math>\geq 0,5</math> g/dl, wenn der Anteil an M-Protein zu Beginn <math>&lt; 5</math> g/dl war)</li> <li>○ Erhöhung des M-Protein-Anteil im Serum um <math>\geq 1</math> g/dl, wenn der Anteil an M-Protein zu Beginn <math>\geq 5</math> g/dl war</li> <li>○ M-Protein im Urin (absoluter Anstieg <math>\geq 200</math> mg/24 h)</li> <li>○ Nur bei Patienten ohne messbares M-Protein im Serum und Urin: die Differenz zwischen betroffenen und nicht betroffenen FLC-Werten. Der absolute Anstieg musste <math>&gt; 10</math> mg/dl betragen.</li> </ul> </li> <li>• Auftreten neuer Läsion(en), <math>\geq 50\%</math>ige Zunahme der Summe der Produkte aus den maximalen senkrechten Durchmessern der gemessenen Läsionen von <math>&gt; 1</math> Läsion zum Zeitpunkt der niedrigsten Summe (Nadir) oder <math>\geq 50\%</math>ige Zunahme des längsten Durchmessers einer früheren Läsion von <math>\geq 1</math> cm in der kurzen Achse.</li> </ul> <p>Ein Rückfall ausgehend von einer CR bei positiver Immunfixation oder Spuren von M-Protein (<math>&lt; 0,5</math> g /dl) stellt keine Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien dar.</p> <p>Zusätzlich wurden 2 Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Zum einen für das PFS basierend auf der Beurteilung der Krankheitsprogression durch den Prüfarzt (auf Basis der IMWG-Kriterien). Bei der Bewertung durch den Prüfarzt wurde Verschlechterung des Krankheitszustands als Ereignis gezählt. Zum anderen für das PFS2, definiert als Zeitspanne zwischen Zeitpunkt der Randomisierung und Zeitpunkt der ersten dokumentierten Progression nach Beginn der nachfolgenden Anti-Myelom-Therapie oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem welches</p> |

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>Ereignis zuerst auftrat. Patienten, die noch am Leben sind und nach dem Beginn einer nachfolgenden Anti-Myelom-Therapie keine Krankheitsprogression zeigten, 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. Bei PFS2 erfolgte die Beurteilung der Krankheitsprogression auf Basis der IMWG-Kriterien durch den Prüfarzt.</p> <p>Der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) wurde durch ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, welches die Behandlung als Kovariate beinhaltet, geschätzt. Zusätzlich wurde der zweiseitige p-Wert, basierend auf dem stratifizierten Cox-Regressionsmodell, sowie der zweiseitige p-Wert, basierend auf dem stratifizierten Log-rank Test, dargestellt. Die Stratifizierung erfolgte nach Alter (&lt; 70 Jahre; ≥ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II; III oder nicht klassifiziert).</p> <p>Neben der Anzahl der Patienten mit Ereignis wurde das mediane PFS, einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt.</p> <p>Die Analysen beruhen auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt, sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ (operationalisiert als Patienten &lt; 65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, Patienten 65 – 69 Jahre mit ECOG-PS = 2 sowie Patienten ≥ 70 Jahre), und dem Datenschnitt zum 26.09.2023.</p> |
| <p>ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CR: Komplette Remission (Complete Response); EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); FLC: Freie Leichtkette (Free Light Chain); HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention-to-treat; IMWG: International Multiple Myeloma Working Group; KI: Konfidenzintervall; M-Protein: Monoklonales Protein; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PSF2: Progressionsfreies Überleben in der nächsten Therapielinie (Progression-Free Survival on Next Line of Therapy); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); R-ISS: Revised International Staging System.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                         | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| IMROZ                                                                                                                                                          | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| ITT: Intention-to-treat; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial). |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*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 PFS (Beurteilung durch IRC) und der Sensitivitätsanalysen PFS (Beurteilung durch Prüfarzt) und PFS2 hin:

- 1) Es ist keine Beeinflussung der Ergebnisse des Endpunkts PFS zu erwarten, da die Bewertung der Progression von einem verblindeten IRC durchgeführt wurde. Im Falle von PFS2 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 des ITT-Prinzips 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 PFS (Beurteilung durch IRC) sowie die Sensitivitätsanalysen PFS (Beurteilung durch Prüfarzt) und PFS2.

*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.*

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt PFS beträgt für die ITT-Population zum Datenschnitt vom 26. September 2023 im Isa-VRd-Arm 52,60 Monate und im VRd-Arm 34,89 Monate. Für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ beträgt die mediane Beobachtungsdauer im Isa-VRd-Arm 52,32 Monate und im VRd-Arm 30,78 Monate.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für PFS (nach IRC) und die Sensitivitätsanalysen PFS (Beurteilung durch Prüfarzt) und PFS2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Isa-VRd       |                                        | VRd           |                                        | Isa-VRd vs. VRd                               |                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------|---------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>IMROZ – Gesamtpopulation</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| PFS (nach IRC)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 84/265 (31,7) | NE [NE; NE]                            | 78/181 (43,1) | 54,3 [45,2; NE]                        | 0,60 [0,44; 0,81] 0,0010                      | 0,0009                       |
| PFS (Beurteilung durch Prüfarzt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 87/265 (32,8) | NE [NE; NE]                            | 96/181 (53,0) | 47,1 [38,8; 56,3]                      | 0,51 [0,38; 0,68] < 0,0001                    | < 0,0001                     |
| PFS2 (Beurteilung durch Prüfarzt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 84/265 (31,7) | NE [NE; NE]                            | 75/181 (41,4) | NE [55,6; NE]                          | 0,70 [0,51; 0,95] 0,0234                      | 0,0227                       |
| <b>IMROZ – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| PFS (nach IRC)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 65/196 (33,2) | NE [NE; NE]                            | 57/136 (41,9) | 49,1 [41,6; NE]                        | 0,65 [0,45; 0,93] 0,0173                      | 0,0164                       |
| PFS (Beurteilung durch Prüfarzt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 68/196 (34,7) | NE [NE; NE]                            | 72/136 (52,9) | 46,2 [33,4; 52,6]                      | 0,55 [0,39; 0,76] 0,0004                      | 0,0003                       |
| PFS2 (Beurteilung durch Prüfarzt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 68/196 (34,7) | NE [NE; NE]                            | 60/136 (44,1) | 61,0 [51,1; NE]                        | 0,72 [0,51; 1,02] 0,0642                      | 0,0630                       |
| Datenschnitt: 26.09.2023, Analysepopulation: ITT-Population<br>a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer.<br>b: Berechnet mittels Cox-Regression, stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert).<br>c: Berechnet mittels Log-rank Test stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert).<br>ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Review Committee; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PFS2: Progressionsfreies Überleben in der nächsten Therapielinie (Progression-Free Survival on Next Line of Therapy); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); R-ISS: Revised International Staging System; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.<br>Quelle: Sanofi 2024b |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |

### Gesamtpopulation

Die Analyse des Endpunktes PFS auf Basis der Bewertung durch das verblindete IRC zeigt für die Gesamtpopulation einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Insgesamt sind zum Datenschnitt vom 26. September 2023 162 PFS-

Ereignisse aufgetreten, 84 (31,7 %) im Isa-VRd-Arm und 78 (43,1 %) im VRd-Arm. Das mediane PFS ist im Isa-VRd-Arm der Studie noch nicht erreicht; im VRd-Arm beträgt es dagegen 54,3 Monate (95 %-KI [45,2; NE]) (siehe Tabelle 4-23). Die basierend auf dem Cox-Modell geschätzte Ereigniszeitanalyse (HR = 0,60; 95 %-KI [0,44; 0,81]) zeigt eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS zugunsten der Behandlung mit Isa-VRd im Vergleich zu VRd (siehe Tabelle 4-23). Somit ergibt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für das PFS zugunsten von Isa-VRd.

Bei der Analyse des Endpunktes PFS auf Basis der Bewertung durch den unverblindeten Prüfarzt ist das mediane PFS im Isa-VRd-Arm der Studie noch nicht erreicht; im VRd-Arm beträgt es dagegen 47,1 Monate (95 %-KI [38,8; 56,3]) (siehe Tabelle 4-23). Die basierend auf dem Cox-Modell geschätzte Ereigniszeitanalyse (HR = 0,51; 95 %-KI [0,38; 0,68]) zeigt auch bei dieser Betrachtung eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung des PFS zugunsten von Isa-VRd.

Bei der Analyse des Endpunktes PFS2 auf Basis der Bewertung durch den unverblindeten Prüfarzt ist das mediane PFS2 in beiden Studienarmen bis zum Datenschnitt noch nicht erreicht (siehe Tabelle 4-23). Die basierend auf dem Cox-Modell geschätzte Ereigniszeitanalyse (HR = 0,70; 95 %-KI [0,51; 0,95]) zeigt eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung des PFS2 zugunsten von Isa-VRd.

Abbildung 4-4, Abbildung 4-5 und Abbildung 4-6 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte PFS (nach IRC), PFS (Beurteilung durch Prüfarzt) und PFS2 für die ITT-Population. Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven der Primäranalyse PFS zeigt einen früh einsetzenden und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd.

#### **Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“**

Für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ zeigt sich für das PFS auf Basis der Bewertung durch das verblindete IRC ebenfalls ein patientenrelevanter und statistisch signifikanter Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Insgesamt sind zum Datenschnitt vom 26. September 2023 122 PFS-Ereignisse aufgetreten, 65 (33,2 %) im Isa-VRd-Arm und 57 (41,9 %) im VRd-Arm. Das mediane PFS ist im Isa-VRd-Arm der Studie noch nicht erreicht; im VRd-Arm beträgt es dagegen 49,1 Monate (95 %-KI [41,6; NE]) (siehe Tabelle 4-23). Die basierend auf dem Cox-Modell geschätzte Ereigniszeitanalyse (HR = 0,65; 95 %-KI [0,45; 0,93]) zeigt eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS zugunsten der Behandlung mit Isa-VRd im Vergleich zu VRd (siehe Tabelle 4-23). Somit ergibt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für das PFS zugunsten von Isa-VRd.

Bei der Analyse des Endpunktes PFS auf Basis der Bewertung durch den unverblindeten Prüfarzt ist das mediane PFS im Isa-VRd-Arm der Studie noch nicht erreicht; im VRd-Arm beträgt es dagegen 46,2 Monate (95 %-KI [33,4; 52,6]) (siehe Tabelle 4-23). Die basierend auf dem Cox-Modell geschätzte Ereigniszeitanalyse (HR = 0,55; 95 %-KI [0,39; 0,76]) zeigt auch bei dieser Analyse eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung des PFS zugunsten von Isa-VRd.

Bei der Analyse des Endpunktes PFS2 auf Basis der Bewertung durch den unverblindeten Prüfarzt ist das mediane PFS2 im Isa-VRd-Arm bis zum Datenschnitt noch nicht erreicht; im VRd-Arm beträgt es 61,0 Monate (95 %-KI [51,1; NE]) (siehe Tabelle 4-23). Die basierend auf dem Cox-Modell geschätzte Ereigniszeitanalyse (HR = 0,72; 95 %-KI [0,51; 1,02]) zeigt einen numerischen, statistisch aber nicht signifikanten Vorteil im PFS2 zugunsten von Isa-VRd.

Abbildung 4-7, Abbildung 4-8 und Abbildung 4-9 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte PFS (nach IRC), PFS (Beurteilung durch Prüfarzt) und PFS2 für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“. Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven der Primäranalyse PFS zeigt einen früh einsetzenden und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd.

Insgesamt belegen die Ergebnisse zum PFS nach IRC, dem primären Endpunkt der IMROZ-Studie, einen deutlichen und klinisch relevanten Vorteil hinsichtlich der Verzögerung des Voranschreitens der Erkrankung von Isa-VRd gegenüber VRd. Dieser bestätigt sich in den Sensitivitätsanalysen des PFS nach Beurteilung des Prüfarztes und PFS2 sowie in den Analysen der Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“.

#### Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtpopulation

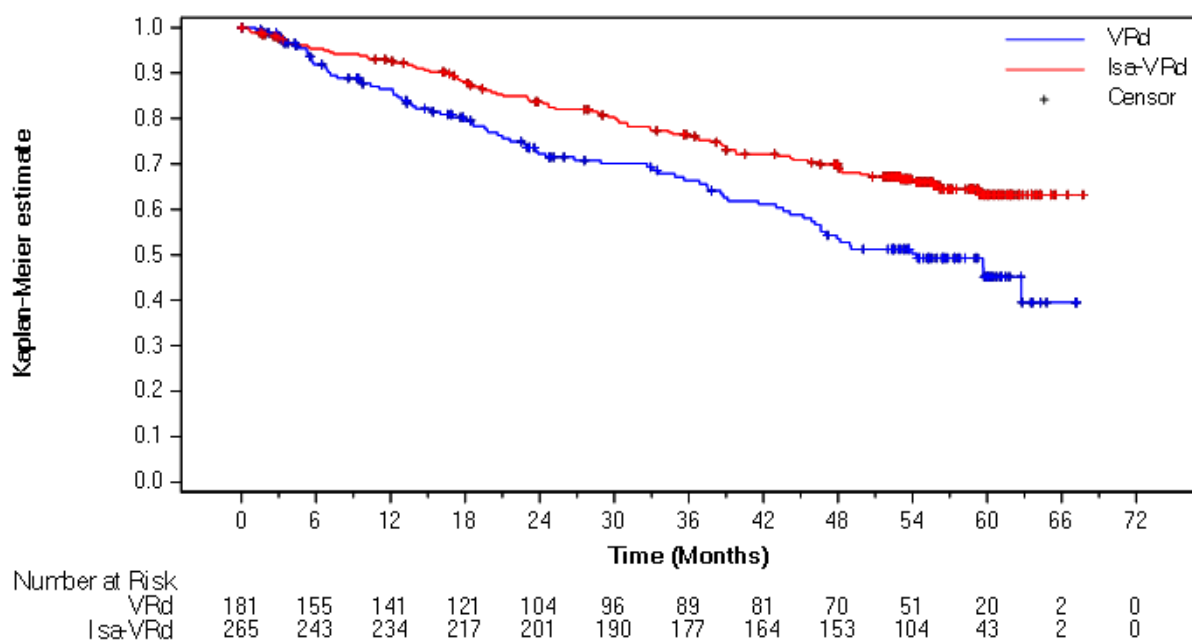


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS nach IRC (ITT-Population) – Gesamtpopulation

Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention-to-treat; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

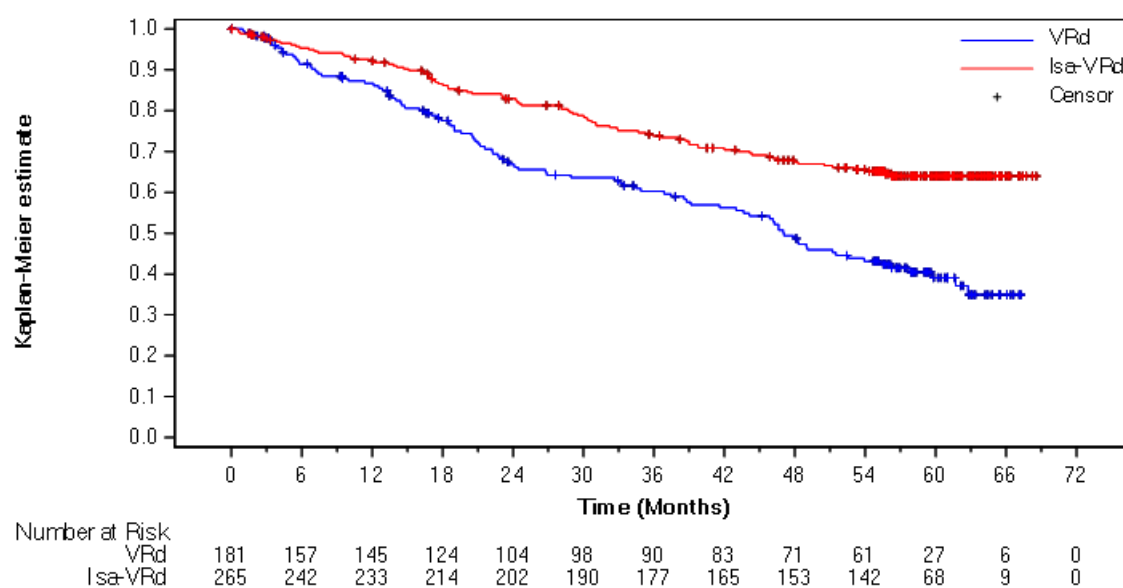


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS beurteilt durch Prüfarzt (ITT-Population) – Gesamtpopulation

Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

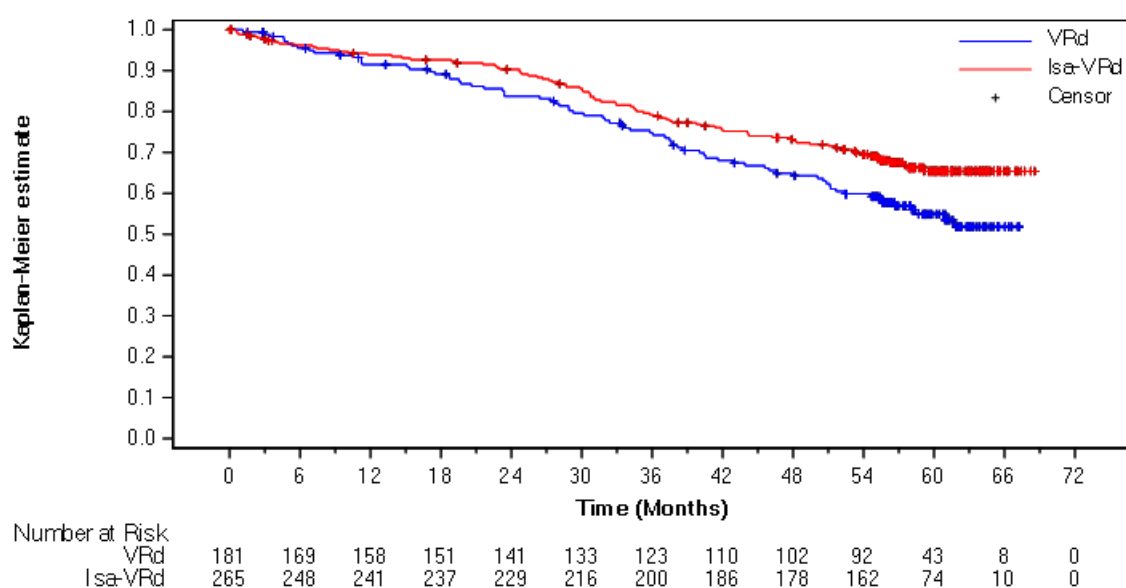


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS2 beurteilt durch Prüfarzt (ITT-Population) – Gesamtpopulation

Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; PFS2: Progressionsfreies Überleben in der nächsten Therapielinie (Progression-Free Survival on Next Line of Therapy); VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

### Kaplan-Meier-Kurven für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

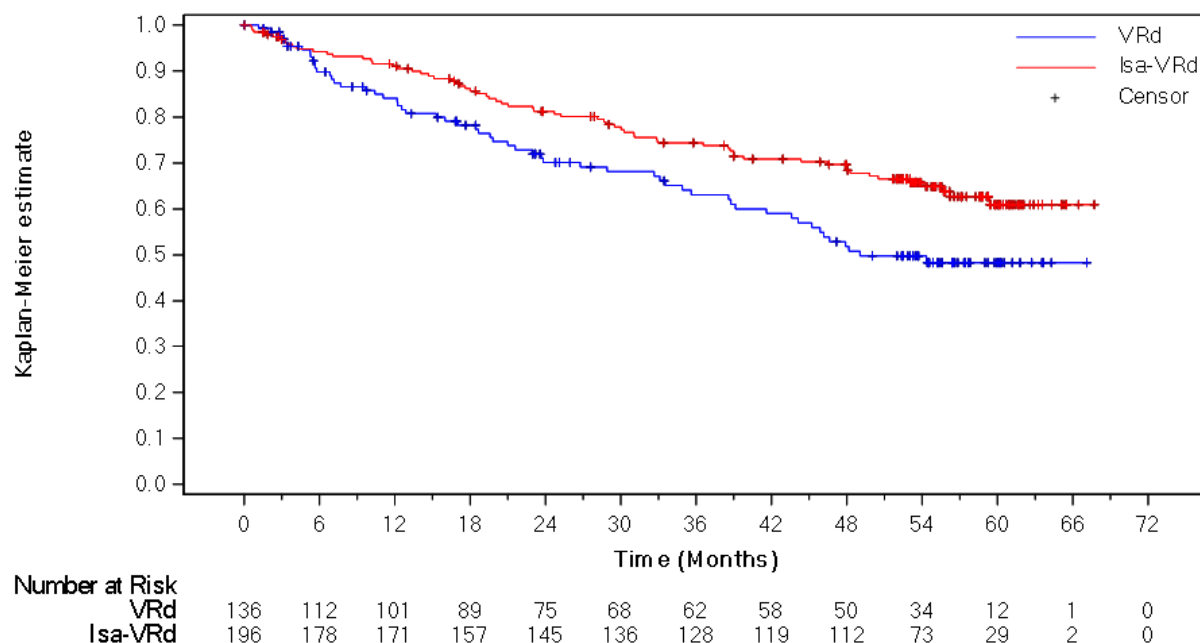


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS nach IRC (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason;

IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention-to-treat; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b



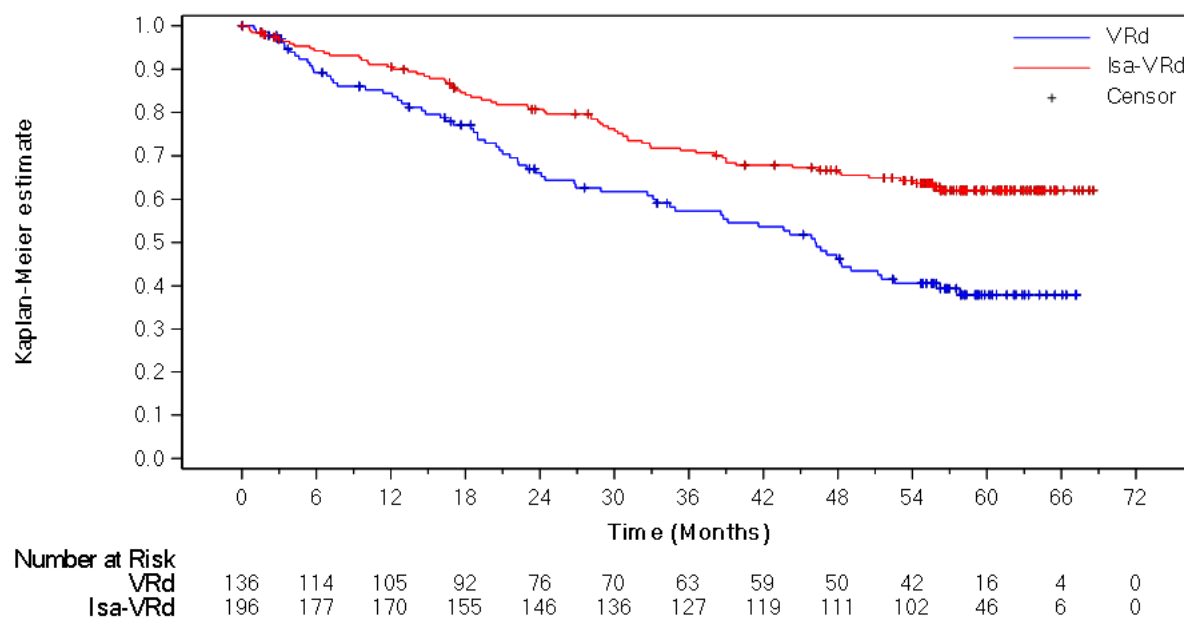


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS beurteilt durch Prüfarzt (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

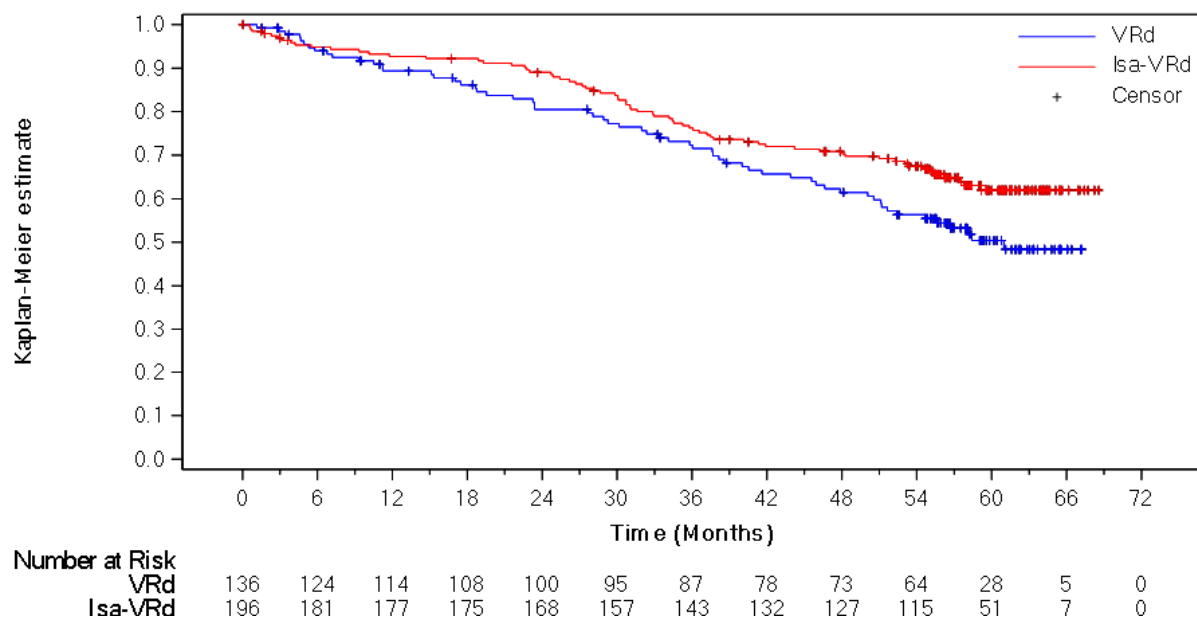


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS2 beurteilt durch Prüfarzt (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason;

ITT: Intention-to-treat; PSF2: Progressionsfreies Überleben in der nächsten Therapielinie (Progression-Free Survival on Next Line of Therapy); VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

*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 (IMROZ) 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 übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen.

**4.3.1.3.1.2.2 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 4-24: Operationalisierung von Progressionsfreier Zeit (TTP)

| Studie                                                                                                                                                                                                 | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IMROZ                                                                                                                                                                                                  | <p>TTP wurde definiert als Zeitspanne zwischen Zeitpunkt der Randomisierung und Zeitpunkt der ersten dokumentierten Progression der Erkrankung.</p> <p>Patienten ohne Krankheitsprogression vor dem Datenschnitt der Analyse oder vor dem Beginn einer nachfolgenden Anti-Myelom-Therapie oder Tod des Patienten aus jeglicher Ursache wurden zum letzten Untersuchungszeitpunkt mit Tumorbeurteilung zensiert, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat (nachfolgende Anti-Myelom Therapie, Datenschnitt der Analyse, Tod).</p> <p>Patienten, die ihre Einverständniserklärung vor Eintritt einer Krankheitsprogression zurückgezogen haben und Patienten, die nicht mehr für eine Nachbeobachtung zur Verfügung stehen („Lost-to-follow up“), wurden zum letzten zur Verfügung stehenden Untersuchungszeitpunkt zensiert.</p> <p>Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgte auf Basis der IMWG-Kriterien durch ein IRC. Eine Krankheitsprogression wurde hierbei wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhung des M-Protein-Anteils um <math>\geq 25\%</math> verglichen mit dem niedrigsten gemessenen Wert in 2 aufeinanderfolgenden Messungen, wenn die folgenden Kriterien erfüllt sind: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Serum M-Protein (absoluter Anstieg <math>\geq 0,5</math> g/dl, wenn der Anteil an M-Protein zu Beginn <math>&lt; 5</math> g/dl war)</li> <li>○ Erhöhung des M-Protein-Anteils im Serum um <math>\geq 1</math> g/dl, wenn der Anteil an M-Protein zu Beginn <math>\geq 5</math> g/dl war</li> <li>○ M-Protein im Urin (absoluter Anstieg <math>\geq 200</math> mg/24 h)</li> <li>○ Nur bei Patienten ohne messbares M-Protein im Serum und Urin: die Differenz zwischen betroffenen und nicht betroffenen FLC-Werten. Der absolute Anstieg musste <math>&gt; 10</math> mg/dl betragen.</li> </ul> </li> <li>• Auftreten neuer Läsion(en), <math>\geq 50\%</math>ige Zunahme der Summe der Produkte aus den maximalen senkrechten Durchmessern der gemessenen Läsionen von <math>&gt; 1</math> Läsion zum Zeitpunkt der niedrigsten Summe (Nadir) oder <math>\geq 50\%</math>ige Zunahme des längsten Durchmessers einer früheren Läsion von <math>\geq 1</math> cm in der kurzen Achse.</li> </ul> <p>Ein Patient ohne Krankheitsprogression und ohne valide Krankheitsbeurteilung nach Baseline wurde auf den Tag der Randomisierung zensiert (Tag 1).</p> <p>Ein Rückfall ausgehend von einer CR bei positiver Immunfixation oder Spuren von M-Protein (<math>&lt; 0,5</math> g/dl) stellt keine Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien dar.</p> <p>Der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) wurde durch ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, welches die Behandlung als Kovariate beinhaltet, geschätzt. Zusätzlich wurde der zweiseitige p-Wert, basierend auf dem stratifizierten Cox-Regressionsmodell, sowie der zweiseitige p-Wert, basierend auf dem stratifizierten Log-rank Test, dargestellt. Die Stratifizierung erfolgte nach Alter (<math>&lt; 70</math> Jahre; <math>\geq 70</math> Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II; III oder nicht klassifiziert).</p> <p>Die Analysen beruhen auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt, sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ (operationalisiert als Patienten <math>&lt; 65</math> Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, Patienten 65 – 69 Jahre mit ECOG-PS = 2 sowie Patienten <math>\geq 70</math> Jahre), und dem Datenschnitt zum 26.09.2023.</p> |
| <p>ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CR: Komplette Remission (Complete Response);<br/>EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); FLC: Freie Leichtkette (Free Light</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Operationalisierung |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Chain): HR: Hazard Ratio; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; M-Protein: Monoklonales Protein; R-ISS: Revised International Staging System; TTP: Progressionsfreie 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 4-25: 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 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| IMROZ                                                                                                                                              | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| ITT: Intention-to-treat; TTP: Progressionsfreie Zeit (Time to Progression); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial). |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

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 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 des ITT-Prinzips und es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden.

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

*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 4-26: Ergebnisse für TTP nach IRC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Isa-VRd       |                                        | VRd           |                                        | Isa-VRd vs. VRd                               |                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------|---------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>IMROZ – Gesamtpopulation</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| TTP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 50/265 (18,9) | NE [NE; NE]                            | 66/181 (36,5) | 59,7 [48,2; NE]                        | 0,41 [0,29; 0,60] < 0,0001                    | < 0,0001                     |
| <b>IMROZ – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| TTP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 37/196 (18,9) | NE [NE; NE]                            | 46/136 (33,8) | NE [46,2; NE]                          | 0,45 [0,29; 0,69] 0,0003                      | 0,0002                       |
| Datenschnitt: 26.09.2023; Analysepopulation: ITT-Population<br>a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer.<br>b: Berechnet mittels Cox-Regression, stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert).<br>c: Berechnet mittels Log-rank Test stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert).<br>ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Review Committee; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); R-ISS: Revised International Staging System; TTP: Progressionsfreie Zeit (Time to Progression); VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.<br>Quelle: Sanofi 2024b |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |

### Gesamtpopulation

Die Analyse des Endpunktes TTP auf Basis der Bewertung durch das verblindete IRC zeigt für die Gesamtpopulation einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Insgesamt sind zum Datenschnitt vom 26. September 2023 50 (18,9 %) Progressionsereignisse im Isa-VRd-Arm und 66 (36,5 %) im VRd-Arm aufgetreten. Die mediane TTP ist im Isa-VRd-Arm der Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht; im VRd-Arm beträgt sie dagegen 59,7 Monate (95 %-KI [48,2; NE]) (siehe Tabelle 4-26). Die basierend auf dem Cox-Modell geschätzte Ereigniszeitanalyse (HR = 0,41; 95 %-KI [0,29; 0,60]) zeigt eine statistisch signifikante Verzögerung der Progression zugunsten der Behandlung mit Isa-VRd im Vergleich zu VRd (siehe Tabelle 4-26). Somit ergibt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die TTP zugunsten von Isa-VRd.

Abbildung 4-10 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 Isa-VRd gegenüber VRd.

#### **Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“**

Für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ zeigt sich für die TTP auf Basis der Bewertung durch das verblindete IRC ebenfalls ein patientenrelevanter und statistisch signifikanter Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Insgesamt sind zum Datenschnitt vom 26. September 2023 37 (18,9 %) Progressionsereignisse im Isa-VRd-Arm und 46 (33,8 %) im VRd-Arm aufgetreten. Die mediane TTP ist in beiden Studienarmen bis zum Datenschnitt noch nicht erreicht (siehe Tabelle 4-26). Die basierend auf dem Cox-Modell geschätzte Ereigniszeitanalyse (HR = 0,45; 95 %-KI [0,29; 0,69]) zeigt eine statistisch signifikante Verzögerung der Progression zugunsten der Behandlung mit Isa-VRd im Vergleich zu VRd (siehe Tabelle 4-26). Somit ergibt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die TTP zugunsten von Isa-VRd.

Abbildung 4-11 zeigt die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt TTP für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“. Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven zeigt einen früh einsetzenden und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd.

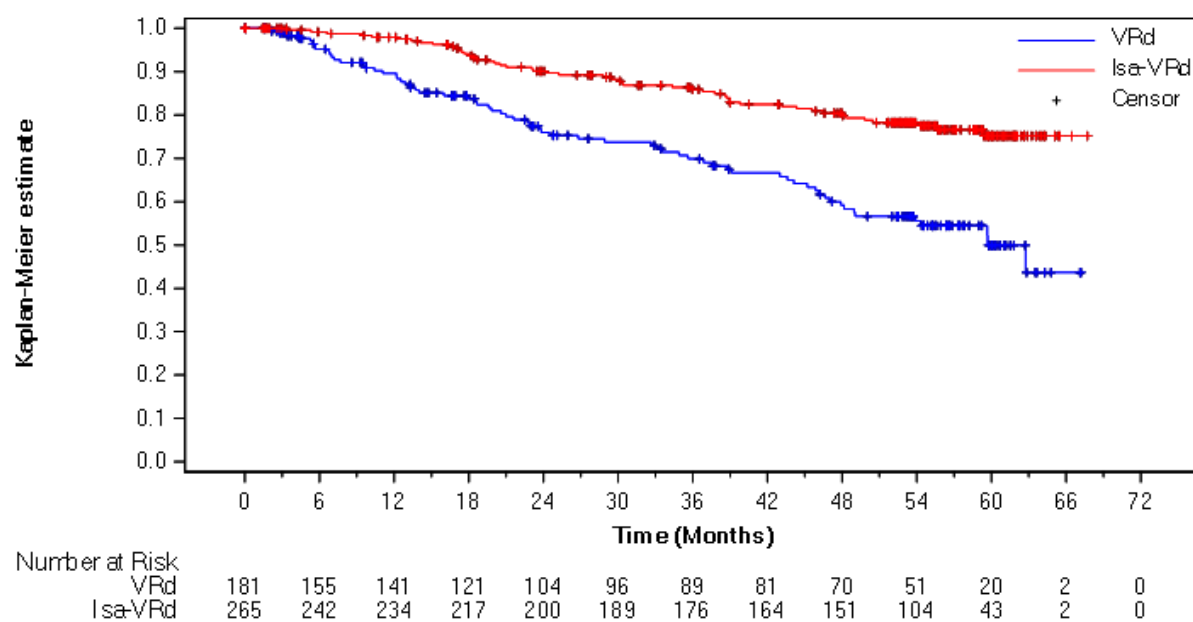
**Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtpopulation**

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt TTP nach IRC (ITT-Population) – Gesamtpopulation

Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; TTP: Progressionsfreie Zeit (Time to Progression); VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

### Kaplan-Meier-Kurven für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

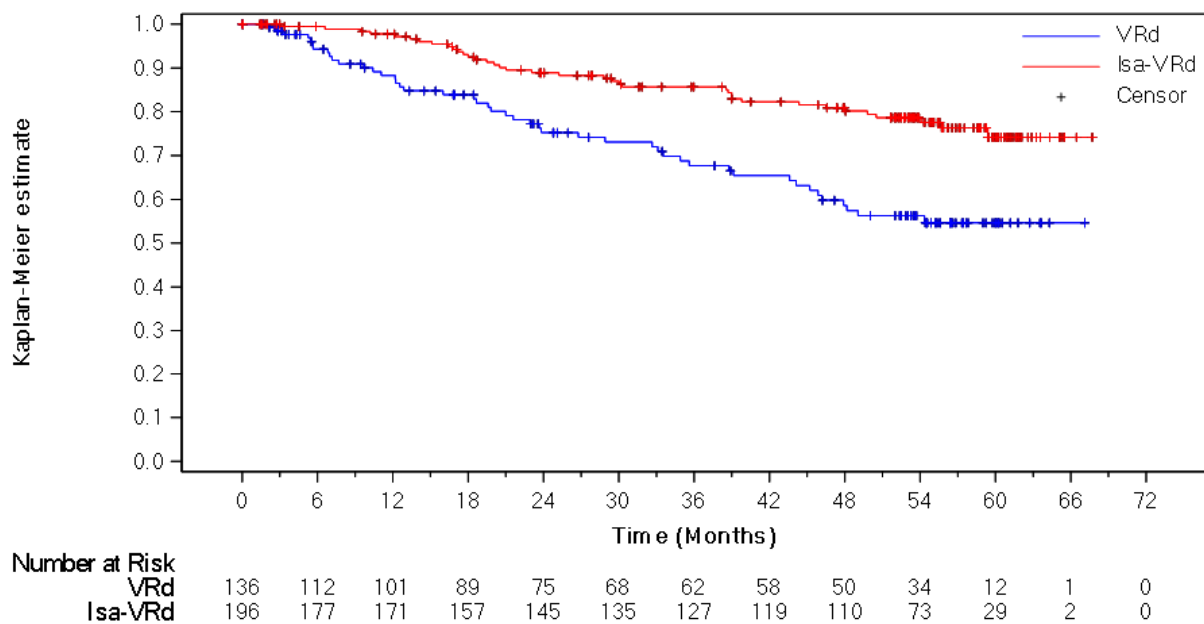


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt TTP nach IRC (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); IRC: Independent Review Committee; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; TTP: Progressionsfreie Zeit (Time to Progression); VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

*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 (IMROZ) 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 übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen.



**4.3.1.3.1.2.3 Therapieansprechen – RCT****4.3.1.3.1.2.3.1 Gesamtansprechrates (ORR) – RCT**

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Gesamtansprechrates (ORR) und Bestem Gesamtansprechen (BOR)

| Studie | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IMROZ  | <p>ORR ist definiert als Anteil der Patienten, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation, aber vor Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie eine PR oder besser erreicht haben. ORR umfasst somit die sCR, die CR, die VGPR und die PR.</p> <p>BOR ist definiert als das beste Ansprechen das während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation, aber vor Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie erreicht wurde.</p> <p>Die Beurteilung der Krankheitsprogression bzw. des Ansprechens erfolgte auf Basis der IMWG-Kriterien durch ein IRC. Knochenmarksbiopsien konnten zur Überprüfung von sCR herangezogen werden. sCR, CR, VGPR und PR wurden hierbei wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sCR <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Negative Immunfixierung des Serums und Urins</li> <li>○ Verschwinden von jeglichen Plasmazytomen</li> <li>○ &lt; 5 % Plasmazellen im Knochenmark</li> <li>○ Ein normales FLC-Verhältnis von 0,26–1,65</li> <li>○ Abwesenheit von klonalen Zellen im Knochenmark durch Immunhistochemie (<math>\kappa/\lambda</math>-Verhältnis <math>\leq 4:1</math> oder <math>\geq 1:2</math> für <math>\kappa</math> – bzw. <math>\lambda</math>-Patienten – nach Zählung von <math>\geq 100</math> Plasmazellen)</li> </ul> </li> <li>• CR: Anteil der Patienten mit sCR und CR <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Negative Immunfixierung des Serums und Urins</li> <li>○ Verschwinden von jeglichen Plasmazytomen</li> <li>○ &lt; 5 % Plasmazellen im Knochenmark</li> <li>○ Ein normales FLC-Verhältnis von 0,26–1,65</li> </ul> </li> <li>• VGPR: Anteil der Patienten mit sCR, CR oder VGPR <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Durch Immunfixierung jedoch nicht durch Elektrophorese detektierbares M-Protein in Serum und Urin</li> <li>○ <math>\geq 90</math> % Reduktion von M-Protein im Serum sowie Senkung des M-Proteinlevels im Urin um &lt; 100 mg/24 h.</li> <li>○ <math>\geq 90</math> % Abnahme der Summe der maximalen senkrechten Durchmesser im Vergleich zu Baseline bei Weichteil-Plasmazytomen</li> </ul> </li> <li>• PR: PR als 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. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>\geq 50</math> % Reduktion des M-Proteins im Serum sowie Reduzierung des M-Proteins im Urin innerhalb von 24 h um <math>\geq 90</math> % oder auf &lt; 200 mg/24 h</li> <li>○ Falls zu Baseline vorhanden, eine <math>\geq 50</math> % Reduktion der Größe der Plasmazytome</li> </ul> </li> </ul> <p>Zur Einstufung in die unterschiedlichen Ansprechstufen war jeweils die entsprechende Beurteilung bei 2 konsekutiven Messungen (zum Zeitpunkt der Randomisierung sowie zum Datum des ersten, durch das IRC bestätigten Ansprechens) notwendig.</p> |

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p>Für die Bewertung des Behandlungseffekts auf die ORR wurden die Effektmaße OR, RR und RD stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren geschätzt. Die 95 %-KI wurden mit der Wald-Methode und die zweiseitigen p-Werte mit stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet.</p> <p>Die Stratifizierung erfolgte nach Alter (&lt; 70 Jahre; ≥ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II; III oder nicht klassifiziert). Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten mit Ereignis bestimmt.</p> <p>Die BOR wurde für alle Ausprägungen des Ansprechens sowie beide Behandlungsarme deskriptiv dargestellt.</p> <p>Die Analysen beruhen auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt, sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ (operationalisiert als Patienten &lt; 65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, Patienten 65 – 69 Jahre mit ECOG-PS = 2 sowie Patienten ≥ 70 Jahre), und dem Datenschnitt zum 26.09.2023.</p> |
| <p>ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; BOR: Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response); CR: Komplette Remission (Complete Response); EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention-to-treat; M-Protein: Monoklonales Protein; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PR: Partielle Remission (Partial Response); R-ISS: Revised International Staging System; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; sCR: Stringente komplette Remission (Stringent Complete Response); VGPR: Sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Response).</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtansprechrate (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 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| IMROZ                                                                                                                                            | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| ITT: Intention-to-treat; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial). |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*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 ORR hin:

- 1) Es ist keine Beeinflussung der Ergebnisse des Endpunkts zu erwarten, da die Bewertung des Ansprechens vom IRC durchgeführt wurde.
- 2) Das Ereignis, das bei der Analyse des ORR berücksichtigt wird – Ansprechen – ist objektiv und klar definiert. Das Ereignis ORR 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 des ITT-Prinzips und es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden.

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

*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.*

Die mediane Beobachtungsdauer für das Therapieansprechen beträgt für die ITT-Population zum Datenschnitt vom 26. September 2023 in beiden Studienarmen 1,41 Monate. Für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ beträgt die mediane Beobachtungsdauer im Isa-VRd-Arm 1,35 Monate und im VRd-Arm 1,41 Monate.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für ORR und BOR nach IRC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt                        | Isa-VRd           | VRd               | Isa-VRd vs. VRd                        |                                        |                                        |
|---------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|
|                                 | n/N<br>(%)        | n/N<br>(%)        | RR<br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR<br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>a</sup> | RD<br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>a</sup> |
| <b>IMROZ – Gesamtpopulation</b> |                   |                   |                                        |                                        |                                        |
| ORR (sCR, CR, VGPR oder PR)     | 242/265<br>(91,3) | 167/181<br>(92,3) | 0,90<br>[0,48; 1,69]<br>0,7405         | 0,89<br>[0,44; 1,79]<br>0,7410         | -0,87<br>[-5,96; 4,22]<br>0,7376       |
| <b>BOR</b>                      |                   |                   |                                        |                                        |                                        |
| sCR                             | 29/265<br>(10,9)  | 10/181<br>(5,5)   | -                                      | -                                      | -                                      |
| CR                              | 169/265<br>(63,8) | 106/181<br>(58,6) | -                                      | -                                      | -                                      |

| Endpunkt                                                               | Isa-VRd           | VRd               | Isa-VRd vs. VRd                        |                                        |                                        |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|
|                                                                        | n/N<br>(%)        | n/N<br>(%)        | RR<br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR<br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>a</sup> | RD<br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>a</sup> |
| VGPR                                                                   | 38/265<br>(14,3)  | 34/181<br>(18,8)  | -                                      | -                                      | -                                      |
| PR                                                                     | 6/265<br>(2,3)    | 17/181<br>(9,4)   | -                                      | -                                      | -                                      |
| MR                                                                     | 0                 | 0                 | -                                      | -                                      | -                                      |
| Stabile Erkrankung                                                     | 18/265<br>(6,8)   | 11/181<br>(6,1)   | -                                      | -                                      | -                                      |
| Nicht-progressive Erkrankung                                           | 0                 | 0                 | -                                      | -                                      | -                                      |
| Progressive Erkrankung                                                 | 0                 | 1/181<br>(0,6)    | -                                      | -                                      | -                                      |
| Unbestätigte progressive Erkrankung                                    | 0                 | 0                 | -                                      | -                                      | -                                      |
| Nicht evaluierbar (NE)                                                 | 5/265<br>(1,9)    | 2/181<br>(1,1)    | -                                      | -                                      | -                                      |
| <b>IMROZ – Teilpopulation “ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“</b> |                   |                   |                                        |                                        |                                        |
| ORR (sCR, CR, VGPR oder PR)                                            | 175/196<br>(89,3) | 122/136<br>(89,7) | 0,98<br>[0,52; 1,85]<br>0,9491         | 0,98<br>[0,48; 2,00]<br>0,9493         | -0,22<br>[-6,96; 6,52]<br>0,9490       |
| <b>BOR</b>                                                             |                   |                   |                                        |                                        |                                        |
| sCR                                                                    | 23/196<br>(11,7)  | 6/136<br>(4,4)    | -                                      | -                                      | -                                      |
| CR                                                                     | 119/196<br>(60,7) | 76/136<br>(55,9)  | -                                      | -                                      | -                                      |
| VGPR                                                                   | 29/196<br>(14,8)  | 26/136<br>(19,1)  | -                                      | -                                      | -                                      |
| PR                                                                     | 4/196<br>(2,0)    | 14/136<br>(10,3)  | -                                      | -                                      | -                                      |
| MR                                                                     | 0                 | 0                 | -                                      | -                                      | -                                      |
| Stabile Erkrankung                                                     | 17/196<br>(8,7)   | 11/136<br>(8,1)   | -                                      | -                                      | -                                      |
| Nicht-progressive Erkrankung                                           | 0                 | 0                 | -                                      | -                                      | -                                      |
| Progressive Erkrankung                                                 | 0                 | 1/136<br>(0,7)    | -                                      | -                                      | -                                      |
| Unbestätigte progressive Erkrankung                                    | 0                 | 0                 | -                                      | -                                      | -                                      |
| Nicht evaluierbar (NE)                                                 | 4/196<br>(2,0)    | 2/136<br>(1,5)    | -                                      | -                                      | -                                      |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Isa-VRd    | VRd        | Isa-VRd vs. VRd                        |                                        |                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | n/N<br>(%) | n/N<br>(%) | RR<br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR<br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>a</sup> | RD<br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>a</sup> |
| <p>Datenschnitt: 26.09.2023; Analysepopulation: ITT-Population</p> <p>-: Die Berechnung der Effektschätzer ist bei den Endpunkten sCR, CR, VGPR, PR, MR, stabile Erkrankung, nicht-progressive Erkrankung, progressive Erkrankung und unbestätigte progressive Erkrankung nicht bewertbar.</p> <p>a: OR, RR und RD wurden stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren Alter (&lt; 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert) geschätzt. Die 95 %-KI wurden mit der Wald-Methode und die zweiseitigen p-Werte mit stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet.</p> <p>ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; BOR: Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response); CR: Komplette Remission (Complete Response); EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); IRC: Independent Review Committee; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MR: Minimales Ansprechen (Minimal Response); N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PR: Partielle Remission (Partial Response); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; R-ISS: Revised International Staging System; RR: Relatives Risiko; sCR: Stringente komplette Remission (Stringent Complete Response); VGPR: Sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Response); VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.</p> <p>Quelle: Sanofi 2024b</p> |            |            |                                        |                                        |                                        |

## Gesamtpopulation

Die Analyse des Endpunktes ORR (sCR, CR, VGPR oder PR), basierend auf dem IRC, zeigt für die Gesamtpopulation keinen relevanten Unterschied zwischen dem Isa-VRd-Arm und dem VRd-Arm. Zum Datenschnitt vom 26. September 2023 ist bei 242 (91,3 %) Patienten im Isa-VRd-Arm und 167 (92,3 %) im VRd-Arm ein Ansprechen in Form einer sCR, CR, VGPR oder PR aufgetreten. Die Analyse des RR (RR = 0,90; 95 %-KI [0,48; 1,69]) zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen. Eine sCR und CR traten im Isa-VRd-Arm mit 10,9 % bzw. 63,8 % häufiger auf als im VRd-Arm mit 5,5 % bzw. 58,6 % (siehe Tabelle 4-29).

## Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

Für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ zeigt sich für die ORR (sCR, CR, VGPR oder PR), basierend auf dem IRC, ebenfalls kein relevanter Unterschied zwischen dem Isa-VRd-Arm und dem VRd-Arm. Zum Datenschnitt vom 26. September 2023 ist bei 175 (89,3 %) Patienten im Isa-VRd-Arm und 122 (89,7 %) im VRd-Arm ein Ansprechen in Form einer sCR, CR, VGPR oder PR aufgetreten. Die Analyse des RR (RR = 0,98; 95 %-KI [0,52; 1,85]) zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen. Eine sCR und CR traten im Isa-VRd-Arm mit 11,7 % bzw. 60,7 % häufiger auf als im VRd-Arm mit 4,4 % bzw. 55,9 % (siehe Tabelle 4-29).

*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 (IMROZ) 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 übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen.

**4.3.1.3.1.2.3.2 Zeit bis zum ersten Ansprechen (TT1R) – RCT**

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Zeit bis zum ersten Ansprechen (TT1R) und Dauer des Ansprechens (DOR)

| Studie | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IMROZ  | <p>TT1R wird definiert als Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten IRC-Evaluation, bei der der Patient alle Kriterien für eine PR oder besser erreicht hat und diese nachfolgend im Rahmen der Studie bestätigt wurde. Dies umfasst die sCR, die CR, die VGPR und PR.</p> <p>Ergänzend wurde die DOR für Patienten mit mindestens einer PR definiert als Zeit zwischen dem ersten Ansprechen (IRC-Bewertung) und der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis früher eintrat.</p> <p>Die Beurteilung der Krankheitsprogression bzw. des Ansprechens erfolgte auf Basis der IMWG-Kriterien durch ein IRC. sCR, CR, VGPR und PR wurden hierbei wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sCR <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Negative Immunfixierung des Serums und Urins</li> <li>○ Verschwinden von jeglichen Plasmozytomen</li> <li>○ &lt; 5 % Plasmazellen im Knochenmark</li> <li>○ Ein normales FLC-Verhältnis von 0,26–1,65</li> <li>○ Abwesenheit von klonalen Zellen im Knochenmark durch Immunhistochemie (<math>\kappa/\lambda</math>-Verhältnis <math>\leq 4:1</math> oder <math>\geq 1:2</math> für <math>\kappa</math> – bzw. <math>\lambda</math>-Patienten – nach Zählung von <math>\geq 100</math> Plasmazellen)</li> </ul> </li> <li>• CR <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Negative Immunfixierung des Serums und Urins</li> <li>○ Verschwinden von jeglichen Plasmozytomen</li> <li>○ &lt; 5 % Plasmazellen im Knochenmark</li> <li>○ Ein normales FLC-Verhältnis von 0,26–1,65</li> </ul> </li> <li>• VGPR <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Durch Immunfixierung jedoch nicht durch Elektrophorese detektierbares M-Protein in Serum und Urin</li> <li>○ <math>\geq 90</math> % Reduktion von M-Protein im Serum sowie Senkung des M-Proteinlevels im Urin um &lt; 100 mg/24 h</li> <li>○ <math>\geq 90</math> % Abnahme der Summe der maximalen senkrechten Durchmesser im Vergleich zu Baseline bei Weichteil-Plasmozytomen</li> </ul> </li> <li>• PR <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>\geq 50</math> % Reduktion des M-Proteins im Serum sowie Reduzierung des M-Proteins im Urin innerhalb von 24 h um <math>\geq 90</math> % oder auf &lt; 200 mg/24 h</li> <li>○ Falls zu Baseline vorhanden, eine <math>\geq 50</math> % Reduktion der Größe der Plasmozytome</li> </ul> </li> </ul> <p>Zur Einstufung in die unterschiedlichen Ansprechstufen war jeweils die entsprechende Beurteilung bei 2 konsekutiven Messungen (zum Zeitpunkt der Randomisierung sowie zum Datum des ersten, durch das IRC bestätigten Ansprechens) notwendig.</p> <p>Der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) wurde durch ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, welches die Behandlung als Kovariate beinhaltet, geschätzt. Zusätzlich wurde der zweiseitige p-Wert, basierend auf dem stratifizierten Cox-Regressionsmodell, sowie der zweiseitige p-Wert, basierend auf dem stratifizierten Log-rank Test, dargestellt. Die</p> |

| Studie | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        | <p>Stratifizierung erfolgte nach Alter (&lt; 70 Jahre; ≥ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II; III oder nicht klassifiziert).</p> <p>Die Analysen beruhen auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt, sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ (operationalisiert als Patienten &lt; 65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, Patienten 65 – 69 Jahre mit ECOG-PS = 2 sowie Patienten ≥ 70 Jahre), und dem Datenschnitt zum 26.09.2023.</p>                                                                                                                                                                                                      |
|        | <p>ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CR: Komplette Remission (Complete Response); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); HR: Hazard Ratio; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; M-Protein: Monoklonales Protein; PR: Partielle Remission (Partial Response); R-ISS: Revised International Staging System; sCR: Stringente komplette Remission (Stringent Complete Response); TT1R: Zeit bis zum ersten Ansprechen (Time to First Response); VGPR: Sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Response).</p> |

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Zeit bis zum ersten Ansprechen (TT1R) und Dauer des Ansprechens (DOR) 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 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| IMROZ                                                                                                                                                                                                             |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
| TT1R                                                                                                                                                                                                              | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| DOR                                                                                                                                                                                                               | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); TT1R: Zeit bis zum ersten Ansprechen (Time to First Response). |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

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 TT1R und DOR hin:

- 1) Es ist keine Beeinflussung der Ergebnisse der Endpunkte zu erwarten, da die Bewertung des Ansprechens von einem verblindeten IRC durchgeführt wurde.
- 2) Das Ereignis, das bei der Analyse berücksichtigt wird – Ansprechen – ist objektiv und klar definiert. Die Ereignisse Zeit bis zum ersten Ansprechen sowie Dauer des Ansprechens werden 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 des ITT-Prinzips 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 TT1R und DOR.

*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.*

Die mediane Beobachtungsdauer für das Therapieansprechen beträgt für die ITT-Population zum Datenschnitt vom 26. September 2023 in beiden Studienarmen jeweils 1,41 Monate. Für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ beträgt die mediane Beobachtungsdauer im Isa-VRd-Arm 1,35 Monate und im VRd-Arm 1,41 Monate.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die TT1R nach IRC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Isa-VRd        |                                        | VRd            |                                        | Isa-VRd vs. VRd                               |                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------|----------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | n/N (%)        | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)        | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>IMROZ – Gesamtpopulation</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                |                                        |                |                                        |                                               |                              |
| TT1R                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 242/265 (91,3) | 1,5 [NE; NE]                           | 167/181 (92,3) | 1,5 [1,5; 1,5]                         | 0,85 [0,69; 1,03] 0,1029                      | 0,1477                       |
| <b>IMROZ – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                |                                        |                |                                        |                                               |                              |
| TT1R                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 175/196 (89,3) | 1,5 [1,5; 1,5]                         | 122/136 (89,7) | 1,5 [1,5; 1,5]                         | 0,86 [0,68; 1,09] 0,2108                      | 0,2810                       |
| Datenschnitt: 26.09.2023; Analysepopulation: ITT-Population<br>a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer.<br>b: Berechnet mittels Cox-Regression, stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert).<br>c: Berechnet mittels Log-rank Test stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert).<br>ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); R-ISS: Revised International Staging System; TT1R: Zeit bis zum ersten Ansprechen (Time to First Response); VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.<br>Quelle: Sanofi 2024b |                |                                        |                |                                        |                                               |                              |

### Gesamtpopulation

Die Analyse des Endpunktes TT1R auf Basis der Bewertung durch das verblindete IRC zeigt keinen relevanten Unterschied zwischen dem Isa-VRd-Arm und dem VRd-Arm. Insgesamt sind zum Datenschnitt vom 26. September 2023 242 (91,3 %) Ereignisse im Isa-VRd-Arm und 167 (92,3 %) Ereignisse im VRd-Arm aufgetreten. Die mediane TT1R liegt in beiden Armen bei 1,5 Monaten (siehe Tabelle 4-32). Die basierend auf dem Cox-Modell geschätzte Ereigniszeitanalyse (HR = 0,85; 95 %-KI [0,69; 1,03]) zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied in der TT1R zwischen Isa-VRd und VRd (siehe Tabelle 4-32).

Abbildung 4-12 zeigt die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt TT1R für die ITT-Population.

### Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

Für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ zeigt sich für die TT1R auf Basis der Bewertung durch das verblindete IRC ebenfalls kein relevanter Unterschied

zwischen dem Isa-VRd-Arm und dem VRd-Arm. Insgesamt sind zum Datenschnitt vom 26. September 2023 175 (89,3 %) Ereignisse im Isa-VRd-Arm und 122 (89,7 %) Ereignisse im VRd-Arm aufgetreten. Die mediane TT1R liegt in beiden Armen bei 1,5 Monaten (siehe Tabelle 4-32). Die basierend auf dem Cox-Modell geschätzte Ereigniszeitanalyse ( $HR = 0,86$ ; 95 %-KI [0,68; 1,09]) zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied in der TT1R zwischen Isa-VRd und VRd (siehe Tabelle 4-32).

Abbildung 4-13 zeigt die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt TT1R für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse zum TT1R keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich TT1R zwischen Isa-VRd und VRd.

### Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtpopulation

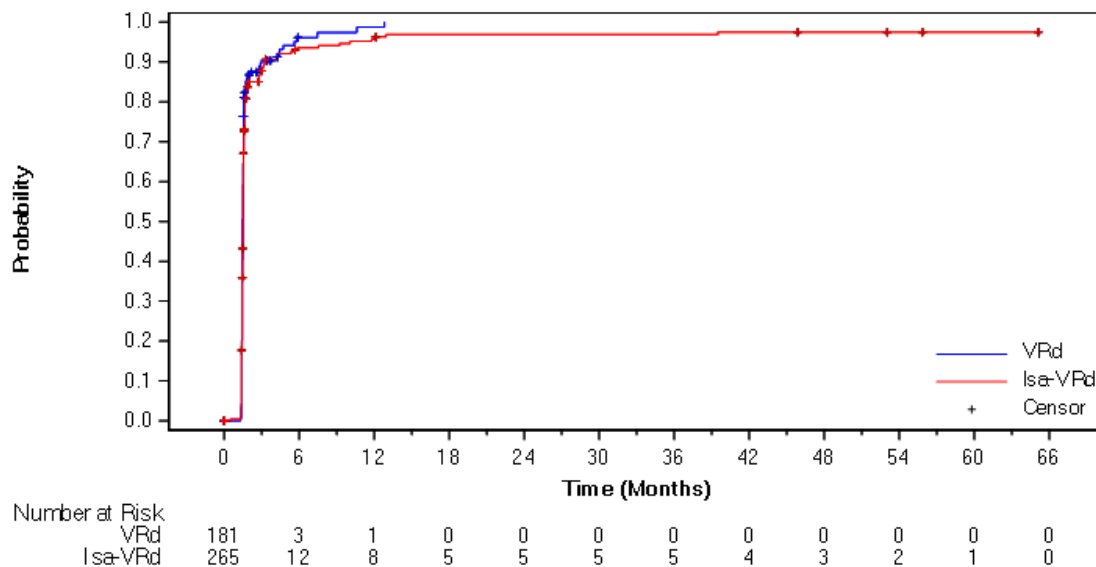


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt TT1R nach IRC (ITT-Population) – Gesamtpopulation

Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention-to-treat; TT1R: Zeit bis zum ersten Ansprechen (Time to First Response); VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

### Kaplan-Meier-Kurven für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

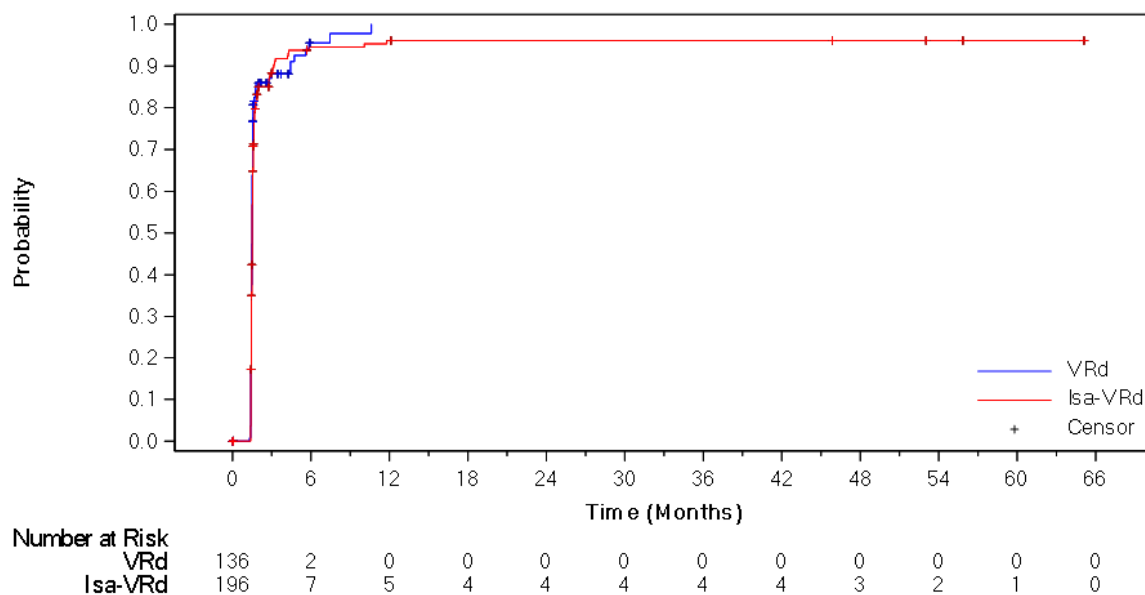


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt TT1R nach IRC (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason;

IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention-to-treat; TT1R: Zeit bis zum ersten Ansprechen (Time to First Response); VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

Tabelle 4-33: Ergebnisse für DOR nach IRC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Isa-VRd       |                                        | VRd           |                                        | Isa-VRd vs. VRd                               |                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------|---------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>IMROZ – Gesamtpopulation</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| DOR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 73/242 (30,2) | NE [NE; NE]                            | 70/167 (41,9) | 58,3 [44,6; NE]                        | 0,58 [0,42; 0,80] 0,0010                      | 0,0009                       |
| <b>IMROZ – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| DOR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 54/175 (30,9) | NE [NE; NE]                            | 49/122 (40,2) | NE [43,7; NE]                          | 0,62 [0,42; 0,92] 0,0173                      | 0,0163                       |
| Datenschnitt: 26.09.2023; Analysepopulation: ITT-Population mit mindestens einer VGPR (oder besser)<br>a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer.<br>b: Berechnet mittels Cox-Regression, stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert).<br>c: Berechnet mittels Log-rank Test stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert).<br>ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response);<br>EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); HR: Hazard Ratio;<br>IRC: Independent Review Committee; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar;<br>RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); VGPR: Sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Response); VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.<br>Quelle: Sanofi 2024b |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |

### Gesamtpopulation

Die Analyse des Endpunktes DOR auf Basis der Patienten der ITT-Population (Gesamtpopulation), die mindestens eine VGPR erreicht haben, zeigt einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Der Median ist im Isa-VRd-Arm zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht; im VRd-Arm beträgt er dagegen 58,3 Monate (95 %-KI [44,6; NE]) (siehe Tabelle 4-33). Die basierend auf dem Cox-Modell geschätzte Ereigniszeitanalyse (HR = 0,58; 95 %-KI [0,42; 0,80]) zeigt eine statistisch signifikante Verlängerung des Ansprechens zugunsten der Behandlung mit Isa-VRd im Vergleich zu VRd (siehe Tabelle 4-33). Somit ergibt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die DOR zugunsten von Isa-VRd.

Abbildung 4-14 zeigt die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt DOR für die Patienten der ITT-Population mit mindestens einer VGPR. Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven zeigt einen früh einsetzenden und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd.

### Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

Für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ zeigt sich für die DOR auf Basis der Patienten der ITT-Population, die mindestens eine VGPR erreicht haben, ebenfalls ein patientenrelevanter und statistisch signifikanter Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Der Median ist in beiden Studienarmen bis zum Datenschnitt noch nicht erreicht (siehe Tabelle 4-33). Die basierend auf dem Cox-Modell geschätzte Ereigniszeitanalyse ( $HR = 0,62$ ; 95 %-KI [0,42; 0,92]) zeigt eine statistisch signifikante Verlängerung des Ansprechens zugunsten der Behandlung mit Isa-VRd im Vergleich zu VRd (siehe Tabelle 4-33). Somit ergibt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die DOR zugunsten von Isa-VRd.

Abbildung 4-15 zeigt die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt DOR für die Patienten der Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ mit mindestens einer VGPR. Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven zeigt einen früh einsetzenden und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd.

### Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtpopulation

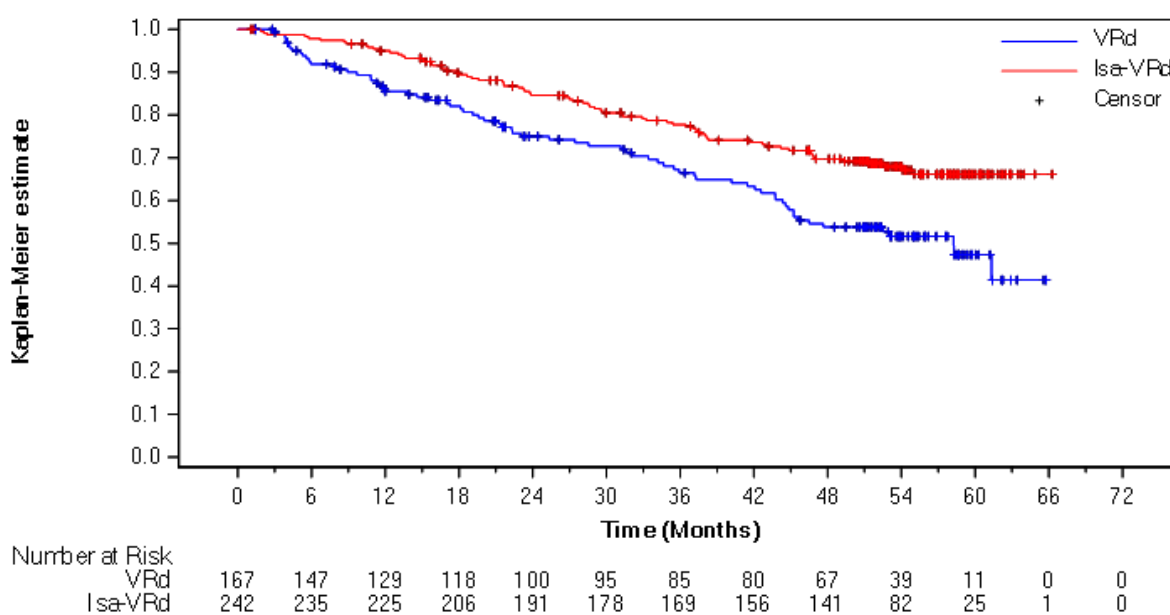


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt DOR nach IRC (Patienten der ITT-Population mit einem Ansprechen) – Gesamtpopulation

DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); IRC: Independent Review Committee; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

### Kaplan-Meier-Kurven für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

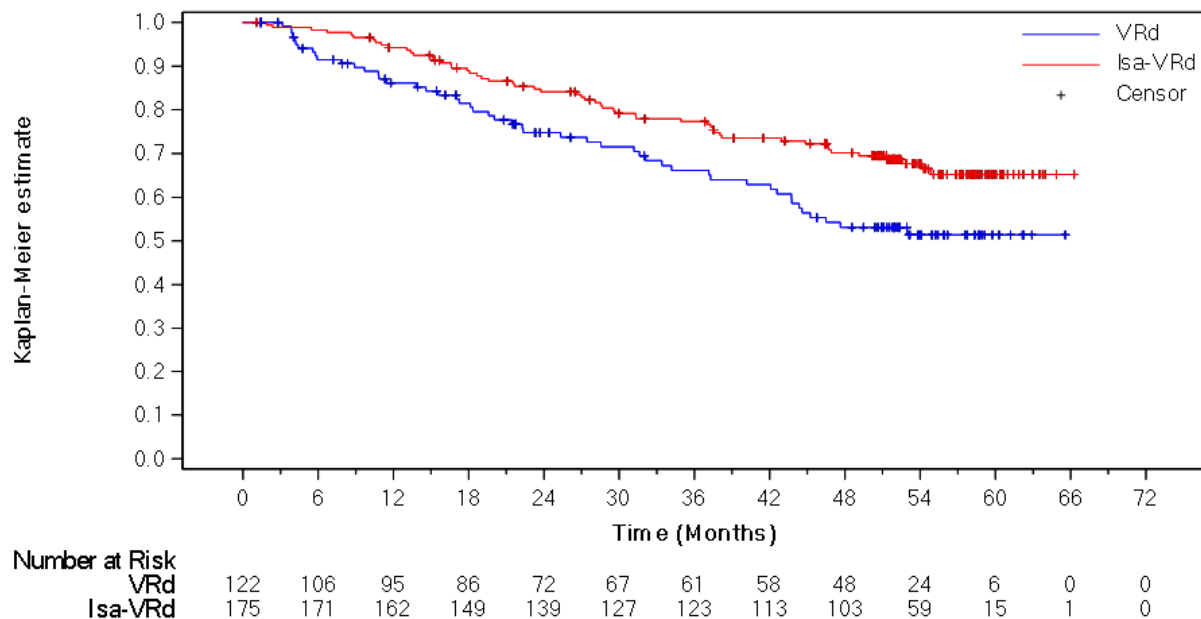


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt DOR nach IRC (Patienten der ITT-Population mit einem Ansprechen) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response);  
 EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); IRC: Independent Review Committee;  
 Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat;  
 VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

*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 (IMROZ) 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 übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen.

**4.3.1.3.1.2.3.3 MRD-Negativitätsrate – RCT**

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von MRD-Negativitätsrate (Anteil der Patienten mit negativem MRD-Status)

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IMROZ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p>Die MRD-Negativitätsrate ist definiert als der Anteil der Patienten, für die zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Beginn der Behandlung innerhalb der Studie keine MRD nachweisbar ist.</p> <p>Der Schwellenwert für die MRD-Negativität ist <math>10^{-5}</math>.</p> <p>Der MRD-Status gilt als negativ, wenn keine MRD nachweisbar ist; sonst gilt der MRD-Status als positiv. Die MRD wurde zentral durch Knochenmarkbiopsien der Patienten mittels NGS untersucht.</p> <p>Zu Analysezielen werden Patienten innerhalb der ITT-Population ohne eine MRD-Beurteilung als positiv gewertet.</p> <p>Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse der MRD-Negativitätsrate (Anteil der Patienten mit negativem MRD-Status) auf Basis der Patientenpopulation mit VGPR oder besser durchgeführt (VGPR: Definiert als Anteil der Patienten mit sCR, CR oder VGPR, bewertet durch das IRC auf Basis der IMWG-Kriterien.). Zusätzlich wurden weitere Sensitivitätsanalysen der MRD-Negativitätsrate (Anteil der Patienten mit negativem MRD-Status) mit einem Schwellenwert von <math>10^{-6}</math> sowohl auf Basis der ITT-Population als auch auf Basis der Patientenpopulation mit VGPR oder besser durchgeführt.</p> <p>Für die Bewertung des Behandlungseffekts auf die MRD-Negativitätsrate wurden die Effektmaße OR, RR und RD stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren geschätzt. Die 95 %-KI wurden mit der Wald-Methode und die zweiseitigen p-Werte mit stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet. Die Stratifizierung erfolgte nach Alter (&lt; 70 Jahre; <math>\geq</math> 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II; III oder nicht klassifiziert).</p> <p>Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten mit Ereignis bestimmt.</p> <p>Die Analysen beruhen auf der ITT-Population (bzw. VGPR oder besser), die alle randomisierten Patienten einschließt, sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ (operationalisiert als Patienten &lt; 65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, Patienten 65 – 69 Jahre mit ECOG-PS = 2 sowie Patienten <math>\geq</math> 70 Jahre), und dem Datenschnitt zum 26.09.2023</p> |
| <p>ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CR: Komplette Remission (Complete Response);<br/>         EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); ITT: Intention-to-treat;<br/>         MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); KI: Konfidenzintervall; M-Protein:<br/>         Monoklonales Protein; NGS: Next Generation Sequencing; OR: Odds Ratio; R-ISS: Revised International<br/>         Staging System; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; sCR: Stringente komplette Remission (Stringent<br/>         Complete Response); VGPR: Sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Response).</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

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

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



Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt MRD-Negativitätsrate (Anteil Patienten mit negativem MRD-Status) 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 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| IMROZ                                                                                                                                                    | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| ITT: Intention-to-treat; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial). |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*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 MRD-Negativitätsrate (Anteil der 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) Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist auszuschließen, da alle durchgeführten Analysen im SAP vor Studienbeginn vordefiniert waren.
- 4) Die Analyse erfolgte auf Basis des ITT-Prinzips 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 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 4-36: Ergebnisse für MRD-Negativitätsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Isa-VRd           | VRd              | Isa-VRd vs. VRd                        |                                        |                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | n/N<br>(%)        | n/N<br>(%)       | RR<br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR<br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>a</sup> | RD<br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>a</sup> |
| <b>IMROZ – Gesamtpopulation</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                   |                  |                                        |                                        |                                        |
| MRD-Negativitätsrate (Sensitivität 10 <sup>-5</sup> ) – ITT-Population                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 154/265<br>(58,1) | 79/181<br>(43,6) | 1,34<br>[1,11; 1,63]<br>0,0024         | 1,79<br>[1,22; 2,63]<br>0,0029         | 14,40<br>[5,06; 23,74]<br>0,0025       |
| MRD-Negativitätsrate (Sensitivität 10 <sup>-5</sup> ) – Patienten mit VGPR oder besser                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 151/236<br>(64,0) | 79/150<br>(52,7) | 1,31<br>[1,03; 1,66]<br>0,0290         | 1,58<br>[1,04; 2,40]<br>0,0315         | 11,07<br>[1,00; 21,13]<br>0,0312       |
| MRD-Negativitätsrate (Sensitivität 10 <sup>-6</sup> ) – ITT-Population                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 110/265<br>(41,5) | 44/181<br>(24,3) | 1,29<br>[1,13; 1,47]<br>0,0001         | 2,20<br>[1,45; 3,35]<br>0,0002         | 17,13<br>[8,50; 25,76]<br>0,0001       |
| MRD-Negativitätsrate (Sensitivität 10 <sup>-6</sup> ) – Patienten mit VGPR oder besser                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 108/236<br>(45,8) | 44/150<br>(29,3) | 1,30<br>[1,11; 1,52]<br>0,0011         | 2,02<br>[1,30; 3,12]<br>0,0016         | 16,23<br>[6,54; 25,92]<br>0,0010       |
| <b>IMROZ – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                   |                  |                                        |                                        |                                        |
| MRD-Negativitätsrate (Sensitivität 10 <sup>-5</sup> ) – ITT-Population                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 114/196<br>(58,2) | 58/136<br>(42,6) | 1,36<br>[1,09; 1,70]<br>0,0065         | 1,85<br>[1,18; 2,88]<br>0,0068         | 15,20<br>[4,33; 26,07]<br>0,0061       |
| MRD-Negativitätsrate (Sensitivität 10 <sup>-5</sup> ) – Patienten mit VGPR oder besser                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 112/171<br>(65,5) | 58/108<br>(53,7) | 1,32<br>[0,98; 1,78]<br>0,0661         | 1,59<br>[0,97; 2,60]<br>0,0661         | 11,17<br>[-0,77; 23,11]<br>0,0668      |
| MRD-Negativitätsrate (Sensitivität 10 <sup>-6</sup> ) – ITT-Population                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 82/196<br>(41,8)  | 33/136<br>(24,3) | 1,30<br>[1,11; 1,51]<br>0,0009         | 2,22<br>[1,36; 3,62]<br>0,0012         | 17,28<br>[7,25; 27,31]<br>0,0007       |
| MRD-Negativitätsrate (Sensitivität 10 <sup>-6</sup> ) – Patienten mit VGPR oder besser                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 80/171<br>(46,8)  | 33/108<br>(30,6) | 1,29<br>[1,07; 1,56]<br>0,0078         | 1,96<br>[1,17; 3,26]<br>0,0100         | 15,72<br>[4,16; 27,28]<br>0,0077       |
| <p>Datenschnitt: 26.09.2023</p> <p>a: OR, RR und RD wurden stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren Alter (&lt; 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert) geschätzt. Die 95 %-KI wurden mit der Wald-Methode und der zweiseitige p-Wert mit einem stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet.</p> <p>ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: nicht evaluierbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); R-ISS: Revised International Staging System, RR: Relatives Risiko; VGPR: Sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Response); VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.</p> <p>Quelle: Sanofi 2024b</p> |                   |                  |                                        |                                        |                                        |

**Gesamtpopulation**

Die Analyse des Endpunktes MRD-Negativitätsrate (Sensitivität  $10^{-5}$ ) basierend auf der ITT-Population der Gesamtpopulation zeigt einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Zum Datenschnitt vom 26. September 2023 liegt der Anteil der Patienten mit negativem MRD-Status im Isa-VRd-Arm bei 58,1 % und im VRd-Arm bei 43,6 %. Die Analyse des RR (RR = 1,34; 95 %-KI [1,11; 1,63]) zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für Isa-VRd im Vergleich zu VRd in Bezug auf den Anteil Patienten mit einem negativen MRD-Status (siehe Tabelle 4-36).

Die Sensitivitätsanalyse der MRD-Negativitätsrate (Sensitivität  $10^{-5}$ ) basierend auf der Patientenpopulation mit VGPR oder besser zeigt ebenfalls einen bedeutsamen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. In der VGPR-Population liegt der Anteil der Patienten mit negativem MRD-Status zum Datenschnitt vom 26. September 2023 im Isa-VRd-Arm der Studie bei 64,0 % und im VRd-Arm bei 52,7 %. Die Analyse des RR (RR = 1,31; 95 %-KI [1,03; 1,66]) zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd in Bezug auf den Anteil der Patienten mit negativem MRD-Status (Sensitivität  $10^{-5}$ ) aus der Population mit VGPR oder besser (siehe Tabelle 4-36).

Die Analyse der MRD-Negativitätsrate mit einer Sensitivität von  $10^{-6}$  basierend auf der ITT-Population der Gesamtpopulation zeigt einen bedeutsamen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Der Anteil der Patienten mit negativem MRD-Status liegt in dieser Population im Isa-VRd-Arm der Studie bei 41,5 % und im VRd-Arm bei 24,3 %. Die Analyse des RR (RR = 1,29; 95 %-KI [1,13; 1,47]) zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für Isa-VRd im Vergleich zu VRd in Bezug auf den Anteil der Patienten mit negativem MRD-Status (Sensitivität  $10^{-6}$ ) (siehe Tabelle 4-36).

Die Sensitivitätsanalyse der MRD-Negativitätsrate mit einer Sensitivität von  $10^{-6}$  basierend auf der Patientenpopulation mit VGPR oder besser zeigt ebenfalls einen bedeutsamen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Der Anteil der Patienten mit negativem MRD-Status liegt in dieser Population im Isa-VRd-Arm der Studie bei 45,8 % und im VRd-Arm bei 29,3 %. Die Analyse des RR (RR = 1,30; 95 %-KI [1,11; 1,51]) zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für Isa-VRd im Vergleich zu VRd in Bezug auf den Anteil der Patienten mit negativem MRD-Status (Sensitivität  $10^{-6}$ ) (siehe Tabelle 4-36).

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen stützen somit die Ergebnisse der Primäranalyse in der ITT-Population mit einer Sensitivität von  $10^{-5}$ .

**Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“**

Für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ zeigt sich für die MRD-Negativitätsrate (Sensitivität  $10^{-5}$ ) basierend auf der ITT-Population ein patientenrelevanter und statistisch signifikanter Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Zum Datenschnitt vom 26. September 2023 liegt der Anteil der Patienten mit negativem MRD-Status im Isa-VRd-Arm bei 58,2 % und im VRd-Arm bei 42,6 %. Die Analyse des RR (RR = 1,36; 95 %-KI [1,09; 1,70]) zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für Isa-VRd im

Vergleich zu VRd in Bezug auf den Anteil der Patienten mit einem negativen MRD-Status (siehe Tabelle 4-36).

Die Sensitivitätsanalyse der MRD-Negativitätsrate (Sensitivität  $10^{-5}$ ) basierend auf der Patientenpopulation mit VGPR oder besser (Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“) zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied von Isa-VRd gegenüber VRd. In der VGPR-Population liegt der Anteil der Patienten mit negativem MRD-Status zum Datenschnitt vom 26. September 2023 im Isa-VRd-Arm der Studie bei 65,5 % und im VRd-Arm bei 53,7 %. Die Analyse des RR (RR = 1,32; 95 %-KI [0,98; 1,78]) zeigt einen numerischen, aber statistisch nicht signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd in Bezug auf den Anteil der Patienten mit negativem MRD-Status (Sensitivität  $10^{-5}$ ) aus der Population mit VGPR oder besser (siehe Tabelle 4-36).

Die Analyse der MRD-Negativitätsrate mit einer Sensitivität von  $10^{-6}$  basierend auf der Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ zeigt einen bedeutsamen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Der Anteil der Patienten mit negativem MRD-Status liegt in dieser Population im Isa-VRd-Arm der Studie bei 41,8 % und im VRd-Arm bei 24,3 %. Die Analyse des RR (RR = 1,30; 95 %-KI [1,11; 1,51]) zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für Isa-VRd im Vergleich zu VRd in Bezug auf den Anteil der Patienten mit negativem MRD-Status (Sensitivität  $10^{-6}$ ) (siehe Tabelle 4-36).

Die Sensitivitätsanalyse der MRD-Negativitätsrate mit einer Sensitivität von  $10^{-6}$  basierend auf der Patientenpopulation mit VGPR oder besser (Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“) zeigt ebenfalls einen bedeutsamen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Der Anteil der Patienten mit negativem MRD-Status liegt in dieser Population im Isa-VRd-Arm der Studie bei 46,8 % und im VRd-Arm bei 30,6 %. Die Analyse des RR (RR = 1,29; 95 %-KI [1,07; 1,56]) zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für Isa-VRd im Vergleich zu VRd in Bezug auf den Anteil der Patienten mit negativem MRD-Status (Sensitivität  $10^{-6}$ ) (siehe Tabelle 4-36).

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen in der Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ stützen somit die Ergebnisse der Primäranalyse in der ITT-Population mit einer Sensitivität von  $10^{-5}$ .

Insgesamt belegen die Ergebnisse zum Endpunkt MRD-Negativitätsrate somit über alle Analysen hinweg einen statistisch signifikanten und patientenrelevanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd.

*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 (IMROZ) 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 übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen.

**4.3.1.3.1.2.4 EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – RCT**

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

| Studie | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IMROZ  | <p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein Fragebogen zur Messung von Symptomen und Lebensqualität bei Krebserkrankungen und besteht aus 30 Einzelfragen, aus denen 15 Skalen abgeleitet werden. Der Fragebogen beinhaltet 3 Multi-Item Symptomskalen (Erschöpfung/Fatigue, Schmerzen, Übelkeit/Erbrechen) und 6 Einzel-Item Symptomskalen (Dyspnoe, Appetitverlust, Schlafstörungen, Diarrhö, finanzielle Schwierigkeiten, Obstipation). Die Symptomskalen werden zur Erhebung der Morbidität eingesetzt.</p> <p><b>Domäne EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</b></p> <p>Die Fragen bezüglich der Symptomskalen werden je nach Übereinstimmung jeweils mit Punktwerten von 1–4 und die Fragen zum globalen Gesundheitszustand von 1–7 bewertet. Bei der Auswertung werden die aufsummierten Punktwerte der einzelnen Fragen auf eine Skala von 0–100 übersetzt. Bei den Multi-Item und Einzel-Item Symptomskalen steht ein höherer Punktwert gegenüber dem Vergleichszeitpunkt für eine Verschlechterung und ein niedrigerer Wert gegenüber dem Vergleichszeitpunkt für eine Verbesserung des Patientenempfindens. Die Fragebögen wurden jeweils zu Baseline und an Tag 1 des jeweiligen Zyklus erhoben.</p> <p>Die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen unter der Therapie sind operationalisiert als die Veränderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Todesfälle sind als Zensurierung in die Analyse eingegangen.</p> <p>Klinisch bedeutsame Veränderungen wurden im Rahmen von Ereigniszeitanalysen dargestellt, bei denen die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte und die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte (MCID) gegenüber Studienbeginn ermittelt wurden. Patienten mit einer ersten Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte zum letzten Erhebungszeitpunkt wurden für die Analyse der dauerhaften Verschlechterung als Nicht-Responder gewertet.</p> <p>Für die Analysen wurde der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) durch eine Cox-Regression, stratifiziert nach Alter (<math>&lt; 70</math> Jahre; <math>\geq 70</math> Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II; III oder nicht klassifiziert), geschätzt. Zusätzlich wurde der zweiseitige p-Wert, basierend auf dem stratifizierten Cox-Regressionsmodell, sowie der zweiseitige p-Wert, basierend auf dem stratifizierten Log-rank Test, dargestellt. Neben Anzahl der Patienten mit klinisch bedeutsamer Veränderung wurde die mediane Dauer bis zur ersten und bis zur dauerhaften Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte, einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt.</p> <p>Für die erste Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte wurden fehlende Werte mittels NRI imputiert. Für die dauerhafte Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte wurden fehlende Werte mittels LOCF imputiert.</p> <p>Zusätzlich wurde eine ANCOVA-Analyse für jeden Erhebungszeitpunkt durchgeführt mit dem Wert Change-from-Baseline als Zielvariable und den Faktoren Baseline-Wert, Behandlung sowie Alter und R-ISS-Stadium (Stratifizierungsfaktoren nach IRT). Es wurden MW (SD), LS-MW (SE) und LS-MWD mit 95 %-KI und p-Wert sowie Hedges'g mit 95 %-KI bestimmt. Fehlende Werte wurden mittels LOCF-Imputation ergänzt. Diese Sensitivitätsanalyse ist in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Die Analysen beruhen auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt, sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ (operationalisiert als Patienten <math>&lt; 65</math> Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, Patienten 65 – 69 Jahre mit ECOG-PS = 2 sowie Patienten <math>\geq 70</math> Jahre), und dem Datenschnitt zum 26.09.2023.</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance); ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard</p> |

| Studie | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        | Ratio; IRT: Interactive Response Technology, ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (Least-Squares Mean Difference); MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MW: Mittelwert; NRI: Non-Responder Imputation; SE: Standardfehler (Standard Error); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); 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 4-38: 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 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| IMROZ                                                                                                                                                                                                            | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | hoch                          |
| EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial). |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

- 1) Die Analyse erfolgte auf Basis des ITT-Prinzips.
- 2) Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist auszuschließen. Dementgegen steht 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.

Da aufgrund des offenen Studiendesigns eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Kenntnis der Behandlungszugehörigkeit nicht auszuschließen ist, ergibt sich hieraus jedoch insgesamt ein hohes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen).

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

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) beträgt für die ITT-Population zum Datenschnitt vom 26. September 2023 im Isa-VRd-Arm 54,77 Monate und im VRd-Arm 33,02 Monate. Für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ beträgt die mediane Beobachtungsdauer im Isa-VRd-Arm 52,27 Monate und im VRd-Arm 28,58 Monate.

Tabelle 4-39: Rücklaufquote des Fragebogens EORTC QLQ-C30 für die zu erwartenden Fragebögen der ITT-Population

| Endpunkt                                           | Rücklaufquoten der zu erwartenden Fragebögen der ITT-Population |                   |                            |                   |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------|-------------------|
|                                                    | Isa-VRd                                                         |                   | VRd                        |                   |
| Anzahl der Patienten in der Analyse-Population (N) | 265                                                             |                   | 181                        |                   |
|                                                    | Anzahl Fragebögen n/n (%)                                       |                   |                            |                   |
|                                                    | Erwartet <sup>a</sup><br>n                                      | Erhalten<br>n (%) | Erwartet <sup>a</sup><br>n | Erhalten<br>n (%) |
| Baseline                                           | 265                                                             | 243 (91,7)        | 181                        | 171 (94,5)        |
| Zyklus 2                                           | 253                                                             | 237 (93,7)        | 174                        | 159 (91,4)        |
| Zyklus 3                                           | 249                                                             | 233 (93,6)        | 171                        | 158 (92,4)        |
| Zyklus 4                                           | 243                                                             | 231 (95,1)        | 159                        | 148 (93,1)        |
| Zyklus 5                                           | 240                                                             | 227 (94,6)        | 152                        | 146 (96,1)        |
| Zyklus 6                                           | 238                                                             | 231 (97,1)        | 152                        | 145 (95,4)        |
| Zyklus 7                                           | 235                                                             | 225 (95,7)        | 149                        | 146 (98,0)        |
| Zyklus 8                                           | 234                                                             | 223 (95,3)        | 147                        | 142 (96,6)        |
| Zyklus 9                                           | 233                                                             | 218 (93,6)        | 145                        | 134 (92,4)        |
| Zyklus 10                                          | 231                                                             | 221 (95,7)        | 140                        | 135 (96,4)        |
| Zyklus 11                                          | 226                                                             | 219 (96,9)        | 137                        | 130 (94,9)        |
| Zyklus 12                                          | 225                                                             | 210 (93,3)        | 137                        | 126 (92,0)        |
| Zyklus 13                                          | 224                                                             | 209 (93,3)        | 137                        | 123 (89,8)        |
| Zyklus 14                                          | 222                                                             | 201 (90,5)        | 133                        | 121 (91,0)        |
| Zyklus 15                                          | 220                                                             | 193 (87,7)        | 132                        | 113 (85,6)        |
| Zyklus 16                                          | 213                                                             | 189 (88,7)        | 125                        | 109 (87,2)        |
| Zyklus 17                                          | 212                                                             | 191 (90,1)        | 124                        | 107 (86,3)        |



| Endpunkt                                           | Rücklaufquoten der zu erwartenden Fragebögen der ITT-Population |                   |                            |                   |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------|-------------------|
|                                                    | Isa-VRd                                                         |                   | VRd                        |                   |
| Anzahl der Patienten in der Analyse-Population (N) | 265                                                             |                   | 181                        |                   |
|                                                    | Anzahl Fragebögen n/n (%)                                       |                   |                            |                   |
|                                                    | Erwartet <sup>a</sup><br>n                                      | Erhalten<br>n (%) | Erwartet <sup>a</sup><br>n | Erhalten<br>n (%) |
| Zyklus 18                                          | 211                                                             | 190 (90,0)        | 123                        | 104 (84,6)        |
| Zyklus 19                                          | 210                                                             | 184 (87,6)        | 121                        | 99 (81,8)         |
| Zyklus 20                                          | 207                                                             | 188 (90,8)        | 118                        | 96 (81,4)         |
| Zyklus 21                                          | 199                                                             | 187 (94,0)        | 114                        | 90 (78,9)         |
| Zyklus 22                                          | 199                                                             | 190 (95,5)        | 112                        | 92 (82,1)         |
| Zyklus 23                                          | 198                                                             | 183 (92,4)        | 110                        | 89 (80,9)         |
| Zyklus 24                                          | 197                                                             | 180 (91,4)        | 109                        | 94 (86,2)         |
| Zyklus 25                                          | 197                                                             | 180 (91,4)        | 106                        | 86 (81,1)         |
| Zyklus 26                                          | 191                                                             | 181 (94,8)        | 100                        | 87 (87,0)         |
| Zyklus 27                                          | 189                                                             | 173 (91,5)        | 99                         | 90 (90,9)         |
| Zyklus 28                                          | 189                                                             | 177 (93,7)        | 98                         | 84 (85,7)         |
| Zyklus 29                                          | 186                                                             | 173 (93,0)        | 97                         | 84 (86,6)         |
| Zyklus 30                                          | 184                                                             | 173 (94,0)        | 95                         | 84 (88,4)         |
| Zyklus 31                                          | 181                                                             | 170 (93,9)        | 92                         | 85 (92,4)         |
| Zyklus 32                                          | 180                                                             | 166 (92,2)        | 91                         | 82 (90,1)         |
| Zyklus 33                                          | 176                                                             | 163 (92,6)        | 90                         | 75 (83,3)         |
| Zyklus 34                                          | 172                                                             | 162 (94,2)        | 89                         | 79 (88,8)         |
| Zyklus 35                                          | 170                                                             | 161 (94,7)        | 88                         | 76 (86,4)         |
| Zyklus 36                                          | 168                                                             | 157 (93,5)        | 86                         | 75 (87,2)         |
| Zyklus 37                                          | 164                                                             | 155 (94,5)        | 84                         | 71 (84,5)         |
| Zyklus 38                                          | 164                                                             | 152 (92,7)        | 83                         | 72 (86,7)         |
| Zyklus 39                                          | 162                                                             | 152 (93,8)        | 80                         | 72 (90,0)         |
| Zyklus 40                                          | 162                                                             | 150 (92,6)        | 80                         | 72 (90,0)         |
| Zyklus 41                                          | 160                                                             | 152 (95,0)        | 77                         | 69 (89,6)         |
| Zyklus 42                                          | 157                                                             | 148 (94,3)        | 76                         | 65 (85,5)         |
| Zyklus 43                                          | 157                                                             | 148 (94,3)        | 74                         | 66 (89,2)         |
| Zyklus 44                                          | 156                                                             | 144 (92,3)        | 73                         | 68 (93,2)         |
| Zyklus 45                                          | 154                                                             | 143 (92,9)        | 73                         | 68 (93,2)         |
| Zyklus 46                                          | 153                                                             | 140 (91,5)        | 73                         | 67 (91,8)         |
| Zyklus 47                                          | 152                                                             | 137 (90,1)        | 72                         | 64 (88,9)         |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Rücklaufquoten der zu erwartenden Fragebögen der ITT-Population |                   |                            |                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------|-------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Isa-VRd                                                         |                   | VRd                        |                   |
| Anzahl der Patienten in der Analyse-Population (N)                                                                                                                                                                                                                                              | 265                                                             |                   | 181                        |                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Anzahl Fragebögen n/n (%)                                       |                   |                            |                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Erwartet <sup>a</sup><br>n                                      | Erhalten<br>n (%) | Erwartet <sup>a</sup><br>n | Erhalten<br>n (%) |
| Zyklus 48                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 150                                                             | 138 (92,0)        | 70                         | 57 (81,4)         |
| Zyklus 49                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 148                                                             | 133 (89,9)        | 66                         | 56 (84,8)         |
| Zyklus 50                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 145                                                             | 130 (89,7)        | 63                         | 56 (88,9)         |
| Zyklus 51                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 144                                                             | 130 (90,3)        | 61                         | 51 (83,6)         |
| Zyklus 52                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 141                                                             | 123 (87,2)        | 58                         | 48 (82,8)         |
| Zyklus 53                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 141                                                             | 125 (88,7)        | 56                         | 42 (75,0)         |
| Zyklus 54                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 140                                                             | 119 (85,0)        | 54                         | 40 (74,1)         |
| Zyklus 55                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 141                                                             | 113 (80,1)        | 54                         | 39 (72,2)         |
| Zyklus 56                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 138                                                             | 106 (76,8)        | 52                         | 38 (73,1)         |
| Zyklus 57                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 135                                                             | 99 (73,3)         | 51                         | 35 (68,6)         |
| Zyklus 58                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 132                                                             | 90 (68,2)         | 50                         | 31 (62,0)         |
| Zyklus 59                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 130                                                             | 82 (63,1)         | 47                         | 31 (66,0)         |
| Zyklus 60                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 104                                                             | 68 (65,4)         | 41                         | 24 (58,5)         |
| Zyklus 61                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 92                                                              | 60 (65,2)         | 35                         | 21 (60,0)         |
| Zyklus 62                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 84                                                              | 54 (64,3)         | 32                         | 16 (50,0)         |
| Zyklus 63                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 73                                                              | 46 (63,0)         | 28                         | 13 (46,4)         |
| Zyklus 64                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 64                                                              | 34 (53,1)         | 24                         | 10 (41,7)         |
| Zyklus 65                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 56                                                              | 28 (50,0)         | 18                         | 8 (44,4)          |
| Zyklus 66                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 45                                                              | 20 (44,4)         | 14                         | 5 (35,7)          |
| Zyklus 67                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 35                                                              | 15 (42,9)         | 12                         | 2 (16,7)          |
| Zyklus 68                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 29                                                              | 10 (34,5)         | 9                          | 1 (11,1)          |
| Zyklus 69                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 22                                                              | 6 (27,3)          | 8                          | 1 (12,5)          |
| Zyklus 70                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 12                                                              | 3 (25,0)          | 6                          | 1 (16,7)          |
| EOT                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 116                                                             | 81 (69,8)         | 131                        | 89 (67,9)         |
| FU                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 108                                                             | 52 (48,1)         | 124                        | 44 (35,5)         |
| Datenschnitt: 26.09.2023                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                 |                   |                            |                   |
| a: Fragebögen werden erwartet von allen Patienten der ITT-Population, die noch am Leben und unter Behandlung sind.                                                                                                                                                                              |                                                                 |                   |                            |                   |
| EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EOT: End of Treatment; FU: Follow-Up; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der |                                                                 |                   |                            |                   |

| Endpunkt                                                                                                                  | Rücklaufquoten der zu erwartenden Fragebögen der ITT-Population |                   |                            |                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------|-------------------|
|                                                                                                                           | Isa-VRd                                                         |                   | VRd                        |                   |
| Anzahl der Patienten in der Analyse-Population (N)                                                                        | 265                                                             |                   | 181                        |                   |
|                                                                                                                           | Anzahl Fragebögen n/n (%)                                       |                   |                            |                   |
|                                                                                                                           | Erwartet <sup>a</sup><br>n                                      | Erhalten<br>n (%) | Erwartet <sup>a</sup><br>n | Erhalten<br>n (%) |
| Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. |                                                                 |                   |                            |                   |
| Quelle: Sanofi 2024b                                                                                                      |                                                                 |                   |                            |                   |

Für den EORTC QLQ-C30 liegen die Rücklaufquoten basierend auf den zu erwartenden Fragebögen der ITT-Population zum Datenschnitt vom 26. September 2023 bis Zyklus 56 über 70 %. Zum Therapieende sind im Isa-VRd-Arm Ergebnisse von 69,8 % der Patienten der ITT-Population, für die ein Fragebogen erwartet wurde, und im VRd-Arm von 67,9 % der Patienten der ITT-Population, für die ein Fragebogen erwartet wurde, verfügbar (siehe Tabelle 4-39).

Ergebnisse zu den Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 basierend auf der Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID  $\geq$  10 Punkte)

| Endpunkt                        | Isa-VRd       |                                        | VRd           |                                        | Isa-VRd vs. VRd                                  |                                 |
|---------------------------------|---------------|----------------------------------------|---------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                 | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b, d</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c, d</sup> |
| <b>IMROZ – Gesamtpopulation</b> |               |                                        |               |                                        |                                                  |                                 |
| Finanzielle Schwierigkeiten     | 25/265 (9,4)  | NE [67,1; NE]                          | 27/181 (14,9) | NE [63,0; NE]                          | 0,45 [0,26; 0,79] 0,0051                         | 0,0040                          |
| Fatigue                         | 69/265 (26,0) | 65,4 [60,5; NE]                        | 56/181 (30,9) | 62,0 [56,1; NE]                        | 0,69 [0,48; 0,98] 0,0373                         | 0,0367                          |
| Schmerzen                       | 53/265 (20,0) | NE [NE; NE]                            | 39/181 (21,5) | NE [59,2; NE]                          | 0,79 [0,52; 1,20] 0,2613                         | 0,2609                          |
| Übelkeit und Erbrechen          | 28/265 (10,6) | NE [66,0; NE]                          | 15/181 (8,3)  | NE [NE; NE]                            | 0,91 [0,48; 1,71] 0,7590                         | 0,7590                          |

| Endpunkt                                                               | Isa-VRd       |                                        | VRd           |                                        | Isa-VRd vs. VRd                                  |                                 |
|------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------|---------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                                                        | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b, d</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c, d</sup> |
| Dyspnoe                                                                | 32/265 (12,1) | NE [NE; NE]                            | 35/181 (19,3) | NE [63,1; NE]                          | 0,49 [0,30; 0,79] 0,0034                         | 0,0028                          |
| Schlafstörungen                                                        | 44/265 (16,6) | NE [64,3; NE]                          | 43/181 (23,8) | 62,1 [57,4; NE]                        | 0,52 [0,34; 0,79] 0,0024                         | 0,0021                          |
| Appetitverlust                                                         | 42/265 (15,8) | NE [NE; NE]                            | 34/181 (18,8) | NE [62,4; NE]                          | 0,65 [0,41; 1,03] 0,0662                         | 0,0644                          |
| Obstipation                                                            | 28/265 (10,6) | NE [NE; NE]                            | 23/181 (12,7) | NE [NE; NE]                            | 0,61 [0,35; 1,07] 0,0837                         | 0,0809                          |
| Diarrhö                                                                | 62/265 (23,4) | 63,6 [61,7; NE]                        | 54/181 (29,8) | 59,1 [53,0; NE]                        | 0,51 [0,35; 0,74] 0,0005                         | 0,0004                          |
| <b>IMROZ – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“</b> |               |                                        |               |                                        |                                                  |                                 |
| Finanzielle Schwierigkeiten                                            | 19/196 (9,7)  | NE [67,1; NE]                          | 21/136 (15,4) | NE [61,5; NE]                          | 0,43 [0,22; 0,81] 0,0095                         | 0,0076                          |
| Fatigue                                                                | 52/196 (26,5) | NE [58,6; NE]                          | 47/136 (34,6) | 62,0 [48,1; 64,3]                      | 0,60 [0,40; 0,90] 0,0130                         | 0,0123                          |
| Schmerzen                                                              | 42/196 (21,4) | NE [63,4; NE]                          | 30/136 (22,1) | NE [56,1; NE]                          | 0,77 [0,48; 1,25] 0,2958                         | 0,2953                          |
| Übelkeit und Erbrechen                                                 | 17/196 (8,7)  | NE [64,1; NE]                          | 11/136 (8,1)  | NE [NE; NE]                            | 0,72 [0,33; 1,57] 0,4099                         | 0,4081                          |
| Dyspnoe                                                                | 21/196 (10,7) | NE [NE; NE]                            | 30/136 (22,1) | 63,4 [58,9; NE]                        | 0,37 [0,21; 0,64] 0,0004                         | 0,0003                          |
| Schlafstörungen                                                        | 32/196 (16,3) | NE [64,3; NE]                          | 36/136 (26,5) | 59,0 [51,6; NE]                        | 0,45 [0,28; 0,73] 0,0012                         | 0,0009                          |
| Appetitverlust                                                         | 29/196 (14,8) | NE [NE; NE]                            | 27/136 (19,9) | NE [62,4; NE]                          | 0,58 [0,34; 0,99] 0,0462                         | 0,0438                          |
| Obstipation                                                            | 19/196 (9,7)  | NE [NE; NE]                            | 19/136 (14,0) | NE [NE; NE]                            | 0,50 [0,27; 0,96] 0,0368                         | 0,0336                          |
| Diarrhö                                                                | 40/196 (20,4) | 64,5 [62,1; NE]                        | 37/136 (27,2) | 63,4 [52,6; NE]                        | 0,51 [0,32; 0,80] 0,0039                         | 0,0033                          |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Isa-VRd |                                        | VRd     |                                        | Isa-VRd vs. VRd                                  |                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------------------------------------|---------|----------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b, d</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c, d</sup> |
| <p>Datenschnitt: 26.09.2023; Analysepopulation: ITT-Population</p> <p>a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer.</p> <p>b: Berechnet mittels Cox-Regression, stratifiziert nach den Faktoren Alter (&lt; 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert).</p> <p>c: Berechnet mittels Log-rank Test stratifiziert nach den Faktoren Alter (&lt; 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert).</p> <p>d: Fehlende Werte wurden mittels LOCF-Methode imputiert.</p> <p>ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); R-ISS: Revised International Staging System; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.</p> <p>Quelle: Sanofi 2024b</p> |         |                                        |         |                                        |                                                  |                                 |

### Gesamtpopulation

In der Gesamtschau der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte der mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen krankheitsbedingten Symptome zum Datenschnitt vom 26. September 2023 zeigt sich für die Gesamtpopulation in 5 der 9 Domänen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte der Skala Finanzielle Schwierigkeiten des Endpunktes EORTC QLQ-C30 zeigt einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Der Median wurde für beide Arme der Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht (siehe Tabelle 4-40). Basierend auf dem Cox-Modell zeigt sich für Isa-VRd im Vergleich zu VRd eine geschätzte Risikoreduktion von 55 % (HR = 0,45; 95 %-KI [0,26; 0,79]) und somit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Skala Finanzielle Schwierigkeiten zugunsten von Isa-VRd.

Die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte der Skala Fatigue des Endpunktes EORTC QLQ-C30 zeigt ebenfalls einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Der Median beträgt im Isa-VRd-Arm 65,4 Monate und im VRd-Arm 62,0 Monate (siehe Tabelle 4-40). Basierend auf dem Cox-Modell zeigt sich für Isa-VRd im Vergleich zu VRd eine geschätzte Risikoreduktion von 31 % (HR = 0,69; 95 %-KI [0,48; 0,98]) und somit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Skala Fatigue zugunsten von Isa-VRd.

Auch die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte der Skala Dyspnoe des Endpunktes EORTC QLQ-C30 zeigt einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Der Median wurde für beide Arme der Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht (siehe Tabelle 4-40). Basierend auf dem Cox-Modell zeigt sich für Isa-VRd im Vergleich zu VRd eine geschätzte Risikoreduktion von 51 % (HR = 0,49; 95 %-KI [0,30; 0,79]) und somit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Skala Dyspnoe zugunsten von Isa-VRd.

Die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte der Skala Schlafstörungen des Endpunktes EORTC QLQ-C30 zeigt ebenfalls einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Der Median wurde im Isa-VRd-Arm noch nicht erreicht, beträgt im VRd-Arm aber 62,1 Monate (siehe Tabelle 4-40). Basierend auf dem Cox-Modell zeigt sich für Isa-VRd im Vergleich zu VRd eine geschätzte Risikoreduktion von 48 % (HR = 0,52; 95 %-KI [0,34; 0,79]) und somit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Skala Schlafstörungen zugunsten von Isa-VRd.

Die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte der Skala Diarrhö des Endpunktes EORTC QLQ-C30 zeigt einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Der Median beträgt im Isa-VRd-Arm 63,6 Monate und im VRd-Arm 59,1 Monate (siehe Tabelle 4-40). Basierend auf dem Cox-Modell zeigt sich für Isa-VRd im Vergleich zu VRd eine geschätzte Risikoreduktion von 49 % (HR = 0,51; 95 %-KI [0,35; 0,74]) und somit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Skala Diarrhö zugunsten von Isa-VRd.

Für die weiteren Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust sowie Obstipation zeigt sich für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Das HR liegt für alle Skalen zugunsten von Isa-VRd.

Die nachfolgende Abbildung 4-16 bis Abbildung 4-24 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für alle erfassten Symptomskalen wieder.

### **Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“**

In der Gesamtschau der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte der mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen krankheitsbedingten Symptome zum Datenschnitt vom 26. September 2023 zeigt sich für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ in 7 der 9 Domänen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte der Skala Finanzielle Schwierigkeiten des Endpunktes EORTC QLQ-C30 zeigt einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Der Median wurde für beide Arme der Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht (siehe Tabelle 4-40). Basierend auf dem Cox-Modell zeigt sich für Isa-VRd im Vergleich zu VRd eine geschätzte

Risikoreduktion von 57 % (HR = 0,43; 95 %-KI [0,22; 0,81]) und somit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Skala Finanzielle Schwierigkeiten zugunsten von Isa-VRd.

Die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte der Skala Fatigue des Endpunktes EORTC QLQ-C30 zeigt ebenfalls einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Der Median wurde im Isa-VRd-Arm noch nicht erreicht und beträgt im VRd-Arm 62,0 Monate (siehe Tabelle 4-40). Basierend auf dem Cox-Modell zeigt sich für Isa-VRd im Vergleich zu VRd eine geschätzte Risikoreduktion von 40 % (HR = 0,60; 95 %-KI [0,40; 0,90]) und somit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Skala Fatigue zugunsten von Isa-VRd.

Auch die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte der Skala Dyspnoe des Endpunktes EORTC QLQ-C30 zeigt einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Der Median wurde im Isa-VRd-Arm noch nicht erreicht und beträgt im VRd-Arm 63,4 Monate (siehe Tabelle 4-40). Basierend auf dem Cox-Modell zeigt sich für Isa-VRd im Vergleich zu VRd eine geschätzte Risikoreduktion von 63 % (HR = 0,37; 95 %-KI [0,21; 0,64]) und somit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Skala Dyspnoe zugunsten von Isa-VRd.

Die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte der Skala Schlafstörungen des Endpunktes EORTC QLQ-C30 zeigt ebenfalls einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Der Median wurde im Isa-VRd-Arm noch nicht erreicht, beträgt im VRd-Arm aber 59,0 Monate (siehe Tabelle 4-40). Basierend auf dem Cox-Modell zeigt sich für Isa-VRd im Vergleich zu VRd eine geschätzte Risikoreduktion von 55 % (HR = 0,45; 95 %-KI [0,28; 0,73]) und somit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Skala Schlafstörungen zugunsten von Isa-VRd.

Auch die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte der Skala Appetitverlust des Endpunktes EORTC QLQ-C30 zeigt einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Der Median wurde für beide Arme der Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht (siehe Tabelle 4-40). Basierend auf dem Cox-Modell zeigt sich für Isa-VRd im Vergleich zu VRd eine geschätzte Risikoreduktion von 42 % (HR = 0,58; 95 %-KI [0,34; 0,99]) und somit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Skala Appetitverlust zugunsten von Isa-VRd.

Auch die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte der Skala Obstipation des Endpunktes EORTC QLQ-C30 zeigt einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Der Median wurde für beide Arme der Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht (siehe Tabelle 4-40). Basierend auf dem Cox-Modell zeigt sich für Isa-VRd im Vergleich zu VRd eine geschätzte Risikoreduktion von 50 % (HR = 0,50; 95 %-KI [0,27; 0,96]) und somit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Skala Obstipation zugunsten von Isa-VRd.

Die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte der Skala Diarrhö des Endpunktes EORTC QLQ-C30 zeigt einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Der Median beträgt im Isa-VRd-Arm 64,5 Monate und im VRd-Arm 63,4 Monate (siehe Tabelle 4-40). Basierend auf dem Cox-Modell zeigt sich für Isa-VRd im Vergleich zu VRd eine geschätzte Risikoreduktion von 49 % (HR = 0,51; 95 %-KI [0,32; 0,80]) und somit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Skala Diarrhö zugunsten von Isa-VRd.

Für die weiteren Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Schmerzen und Übelkeit und Erbrechen zeigt sich für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Das HR liegt für alle Skalen zugunsten von Isa-VRd.

Die nachfolgende Abbildung 4-25 bis Abbildung 4-33 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für alle erfassten Symptomskalen wieder.

### Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtpopulation

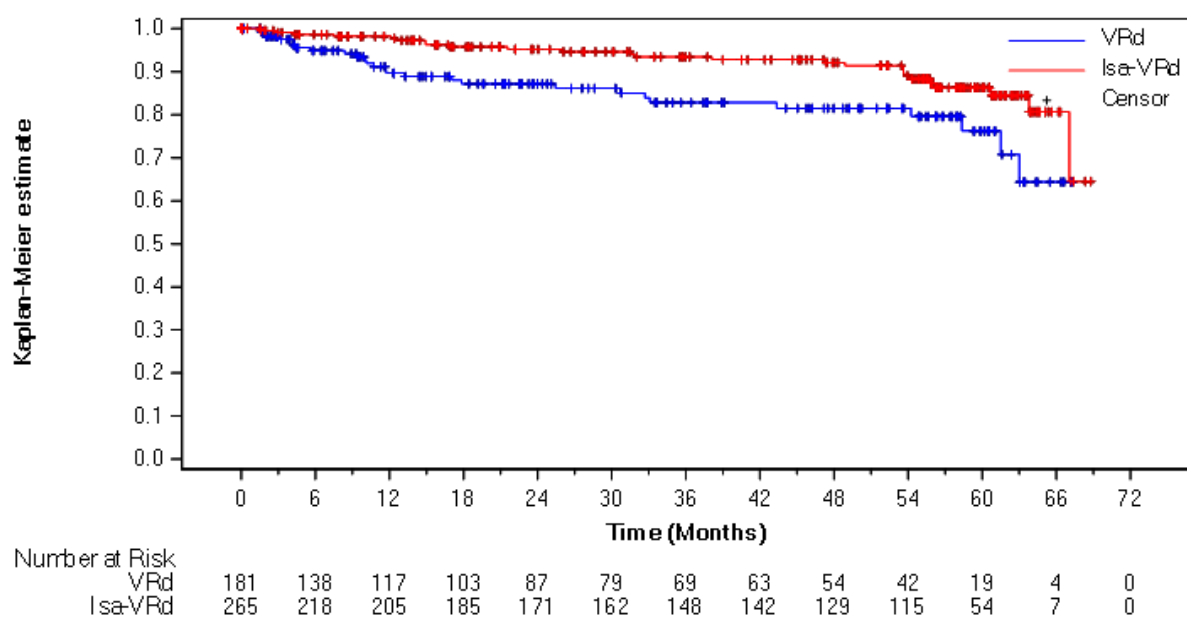


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten (ITT-Population) – Gesamtpopulation

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b



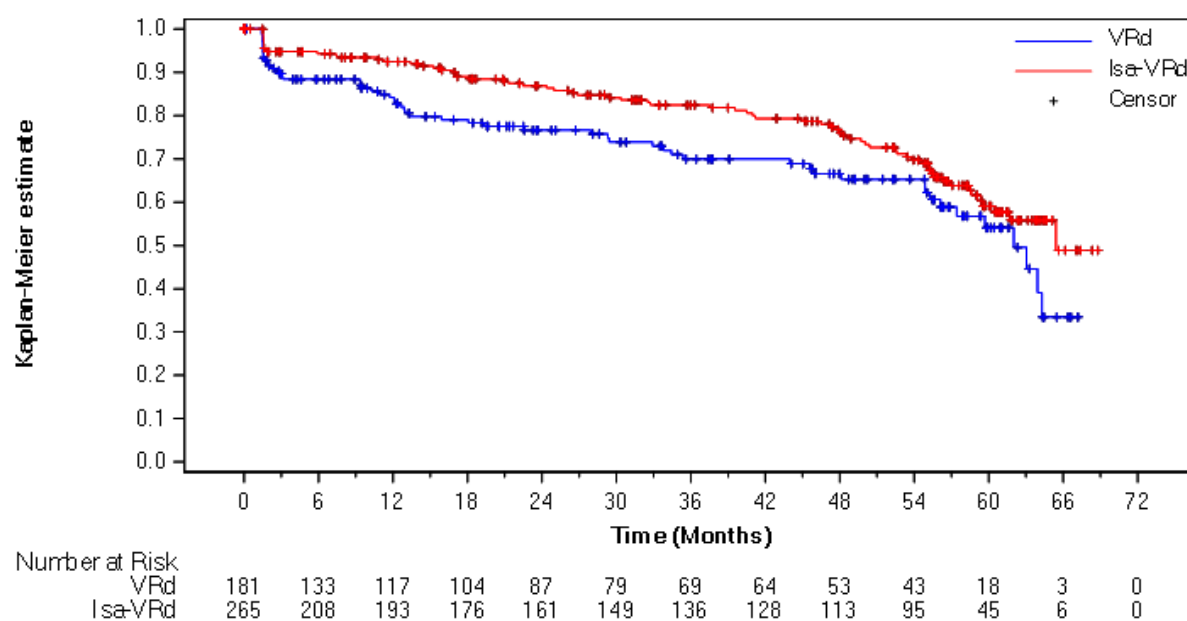


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Fatigue (ITT-Population) – Gesamtpopulation  
 EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.  
 Quelle: Sanofi 2024b

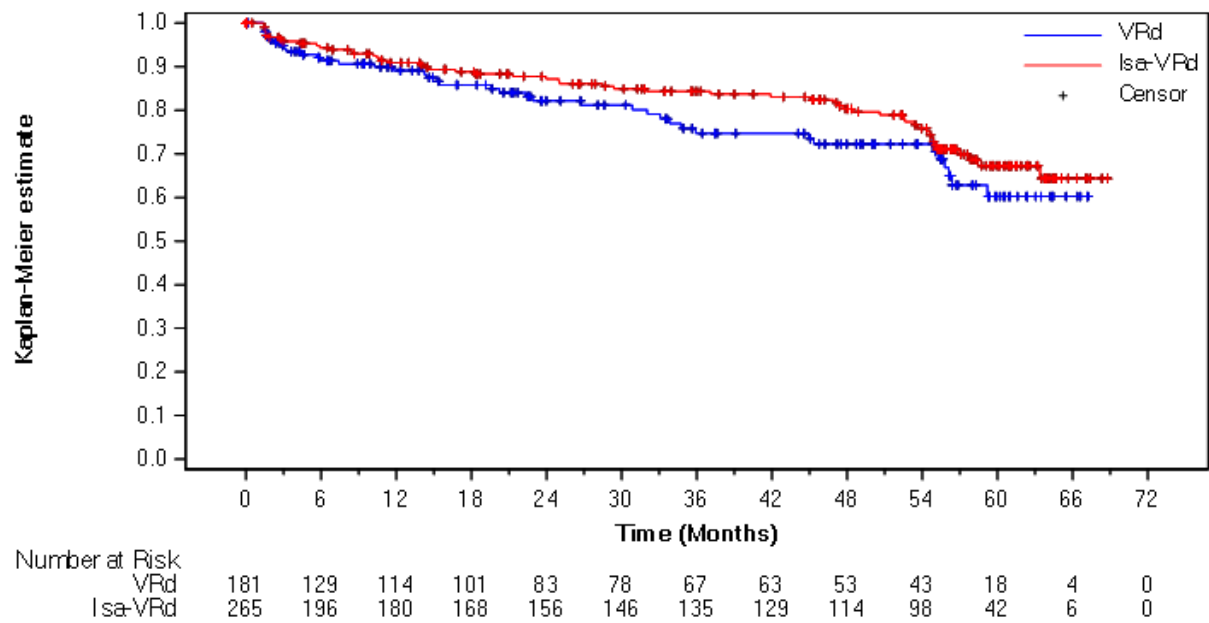


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Schmerzen (ITT-Population) – Gesamtpopulation  
 EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.  
 Quelle: Sanofi 2024b

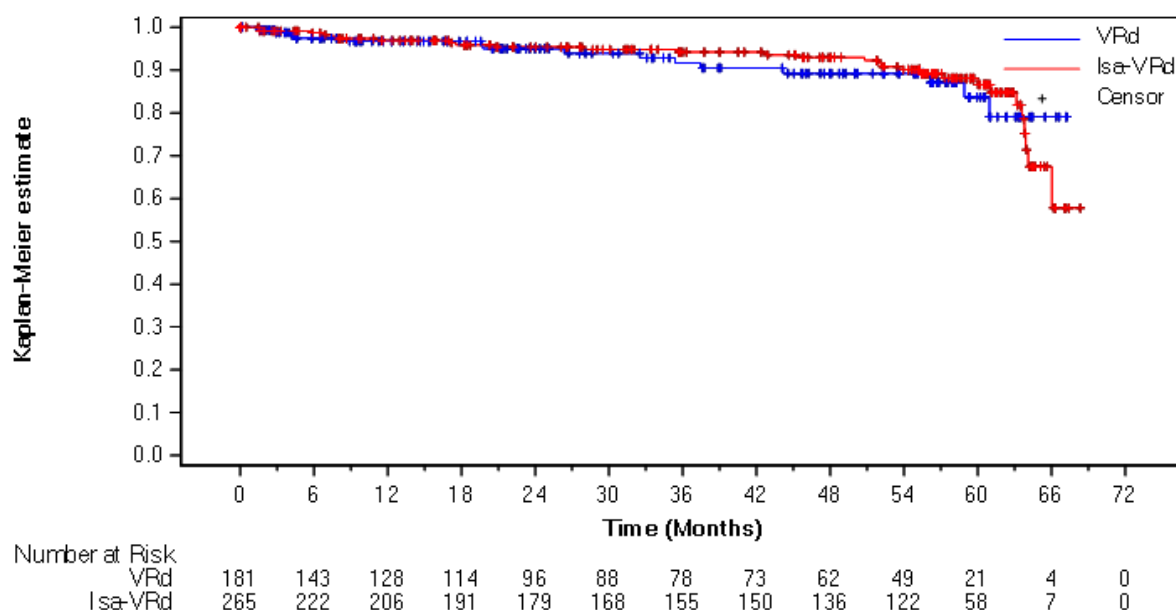


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Übelkeit/Erbrechen (ITT-Population) – Gesamtpopulation

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

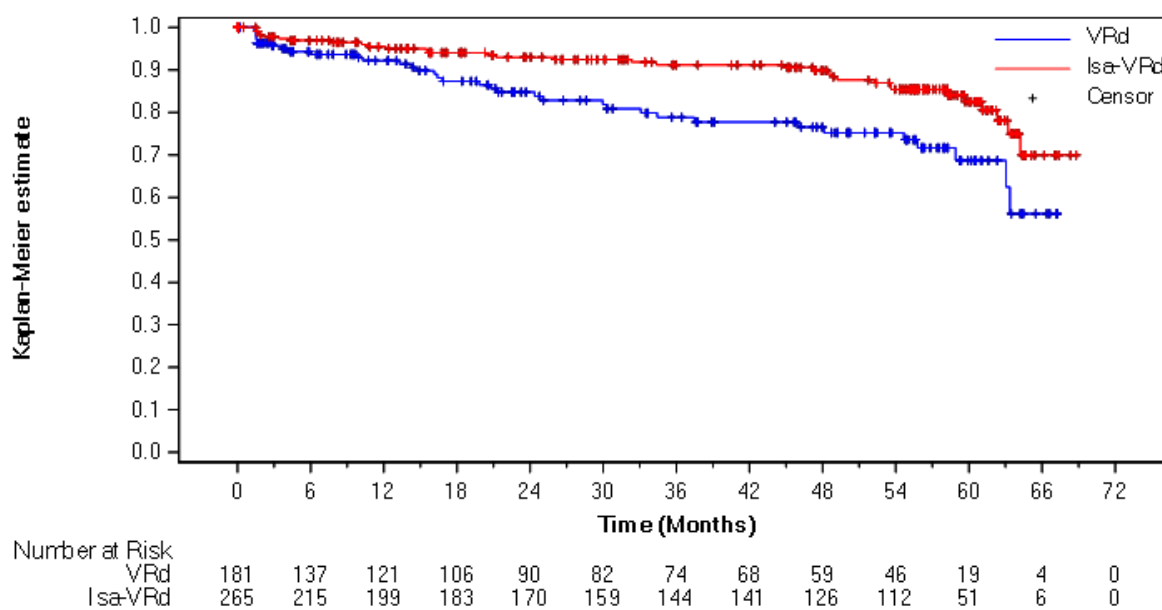


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe (ITT-Population) – Gesamtpopulation  
 EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.  
 Quelle: Sanofi 2024b

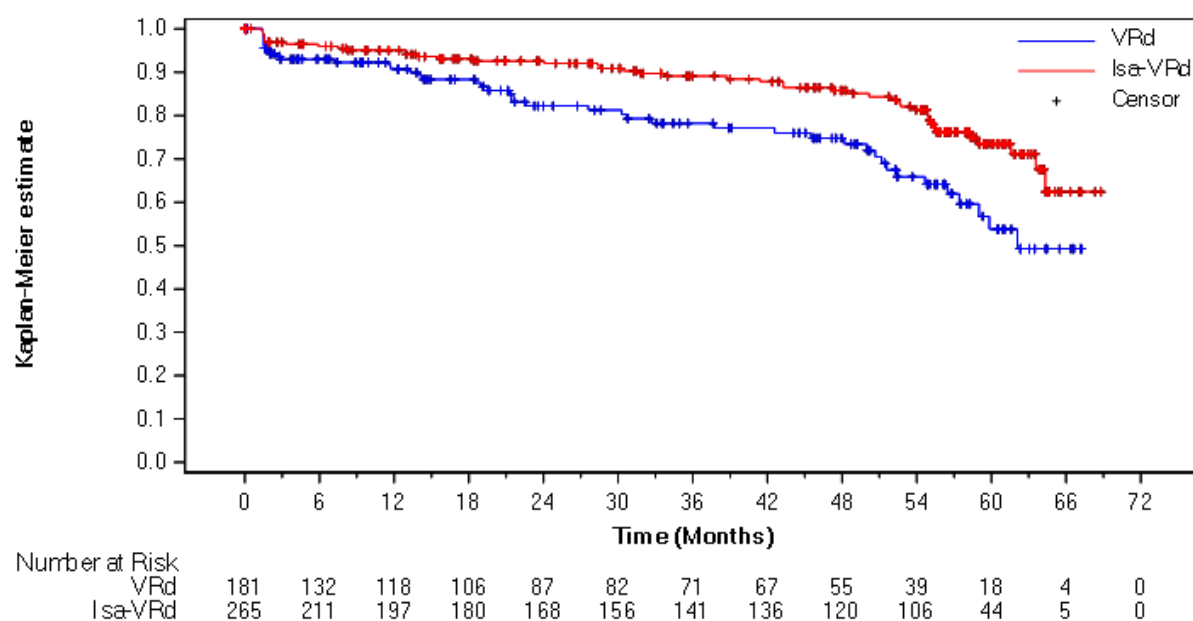


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Schlafstörungen (ITT-Population) – Gesamtpopulation

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

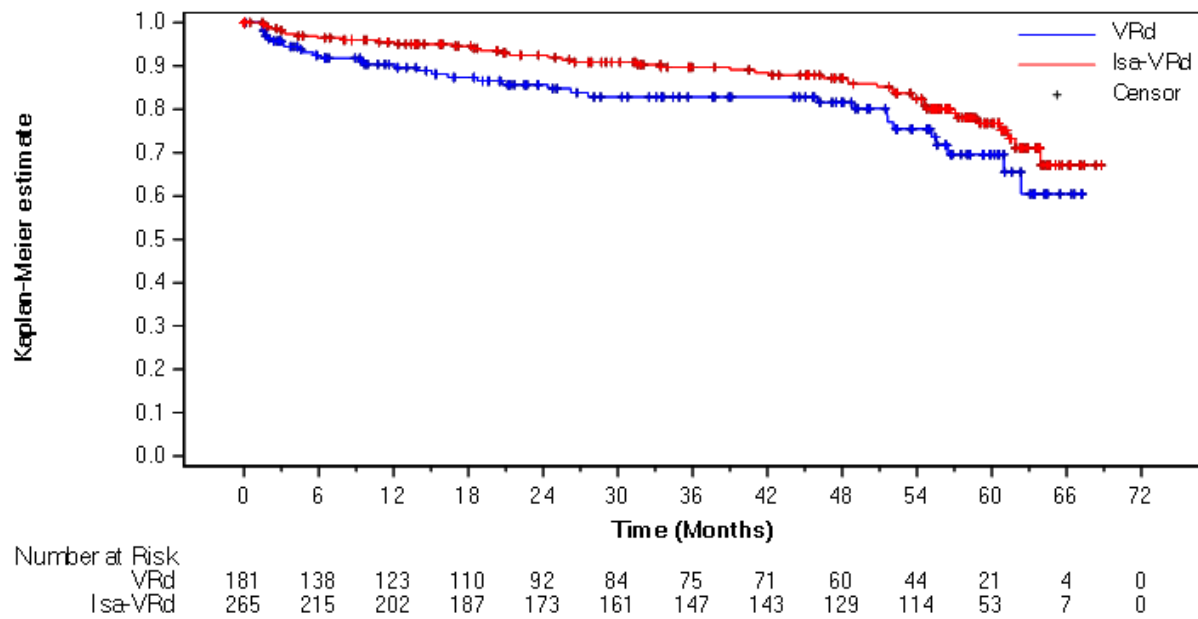


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust (ITT-Population) – Gesamtpopulation

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

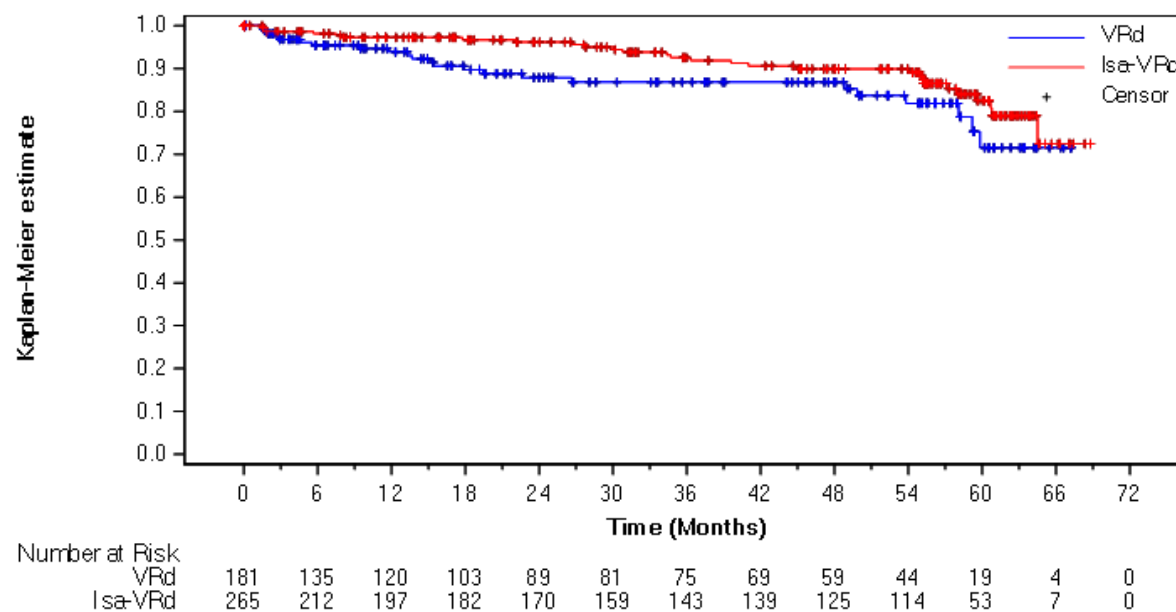


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Obstipation (ITT-Population) – Gesamtpopulation  
 EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.  
 Quelle: Sanofi 2024b

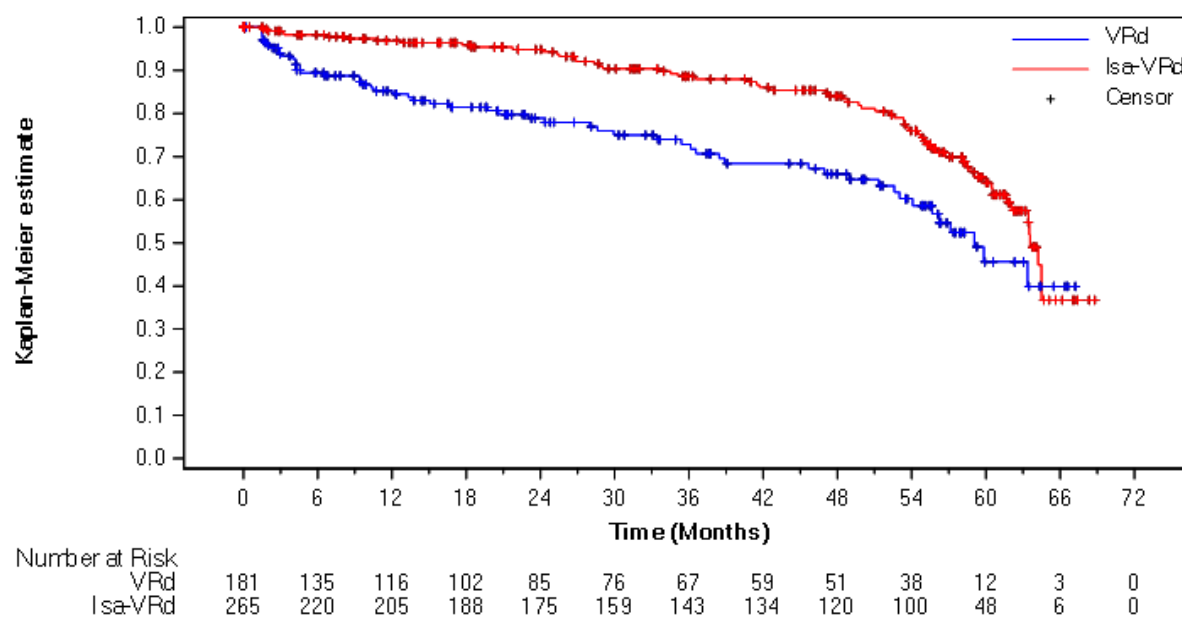


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö (ITT-Population) – Gesamtpopulation  
 EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.  
 Quelle: Sanofi 2024b



### Kaplan-Meier-Kurven für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

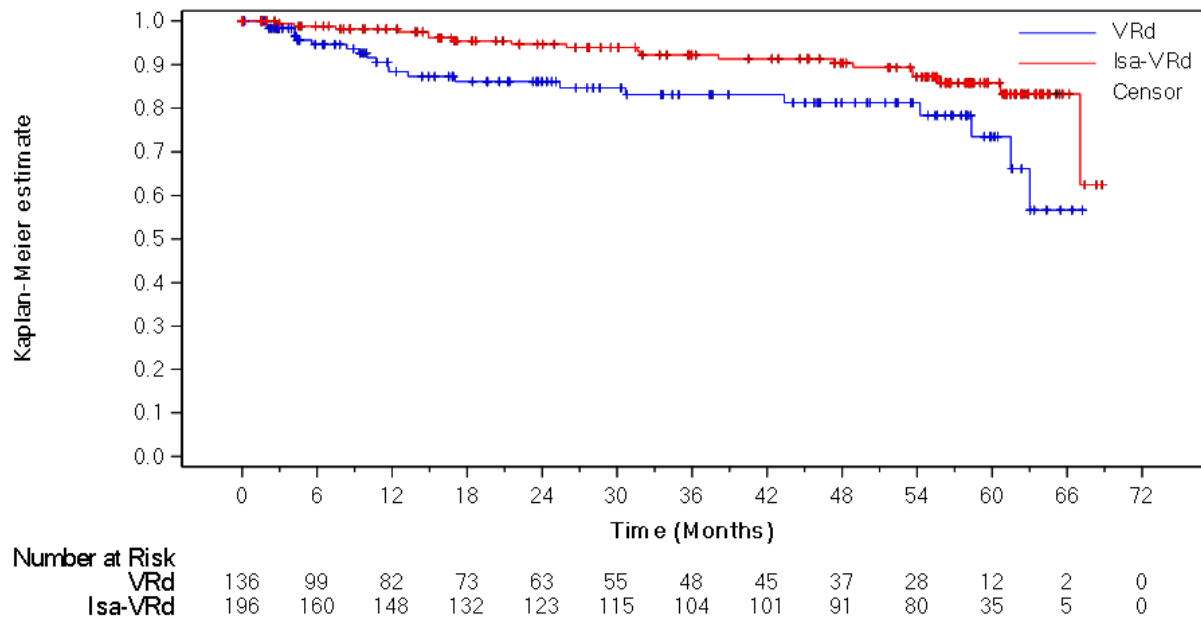


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

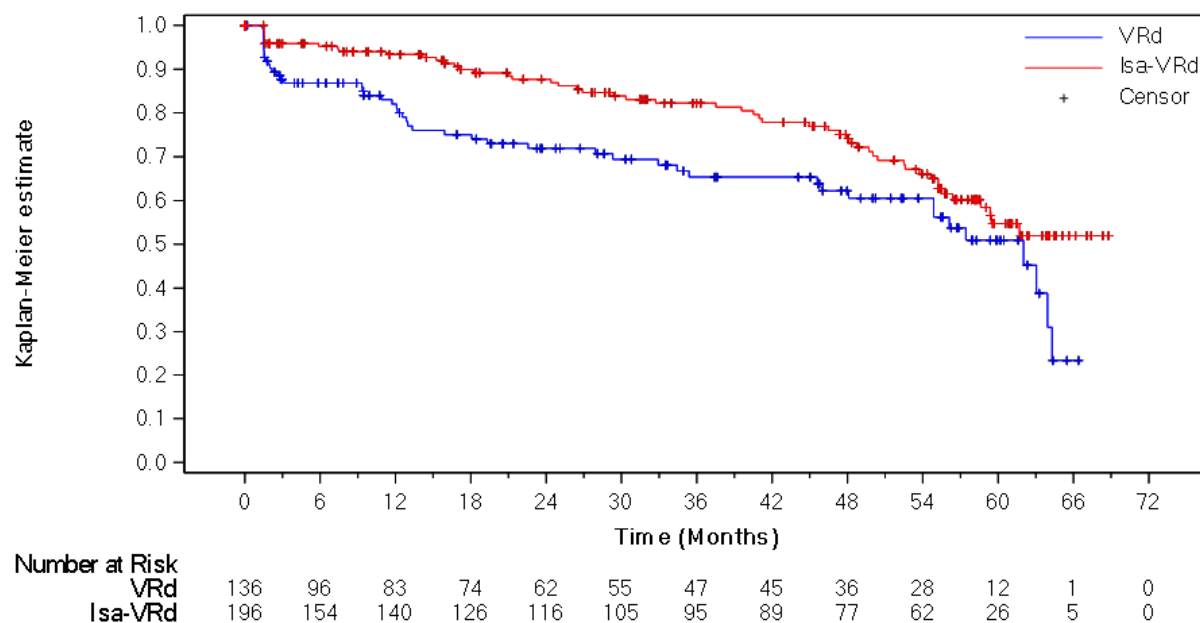
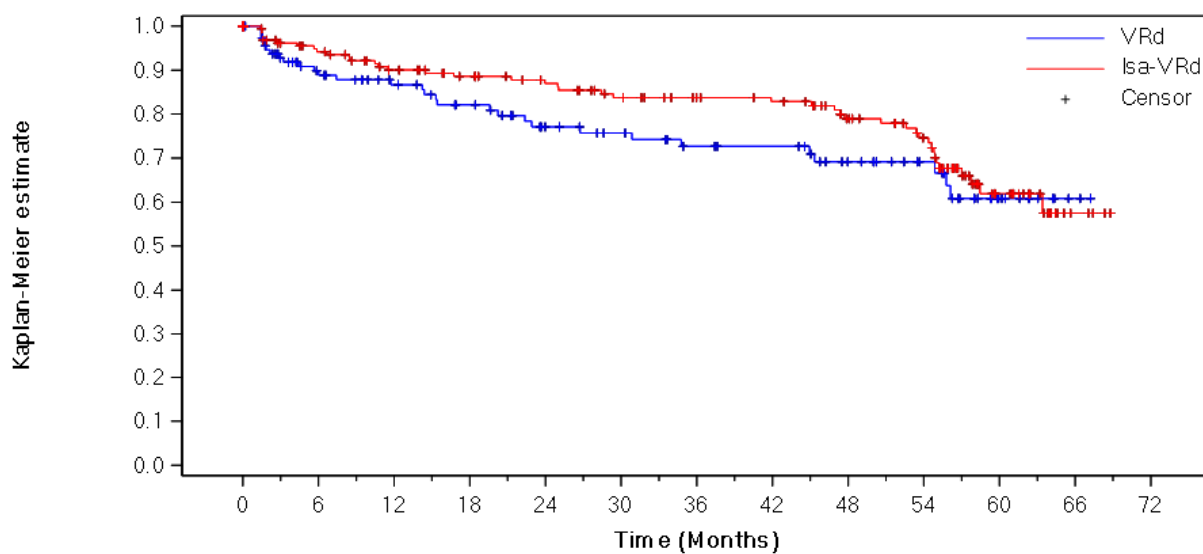


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Fatigue (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

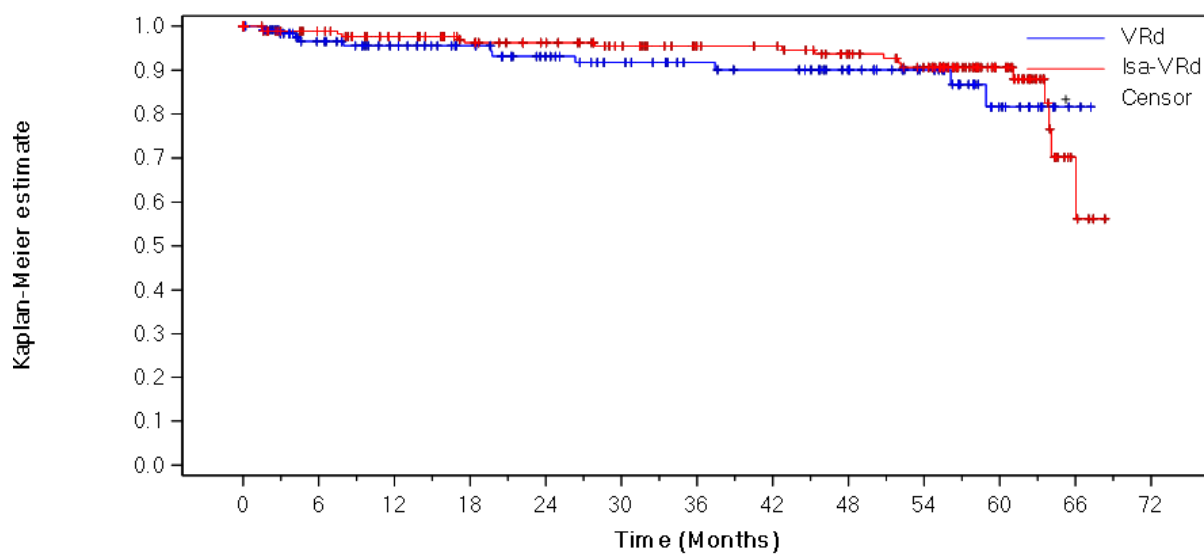


| Number at Risk |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |   |   |
|----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|---|---|
| VRd            | 136 | 89  | 78  | 69  | 57  | 52  | 46 | 44 | 35 | 27 | 11 | 2 | 0 |
| Isa-VRd        | 196 | 141 | 127 | 118 | 110 | 101 | 94 | 91 | 78 | 66 | 24 | 4 | 0 |

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Schmerzen (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b



|                |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |   |   |
|----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|---|---|
| Number at Risk |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |   |   |
| VRd            | 136 | 103 | 91  | 82  | 70  | 62  | 55  | 52  | 43 | 33 | 13 | 2 | 0 |
| Isa-VRd        | 196 | 164 | 151 | 138 | 130 | 120 | 110 | 108 | 97 | 86 | 39 | 5 | 0 |

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Übelkeit/Erbrechen (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

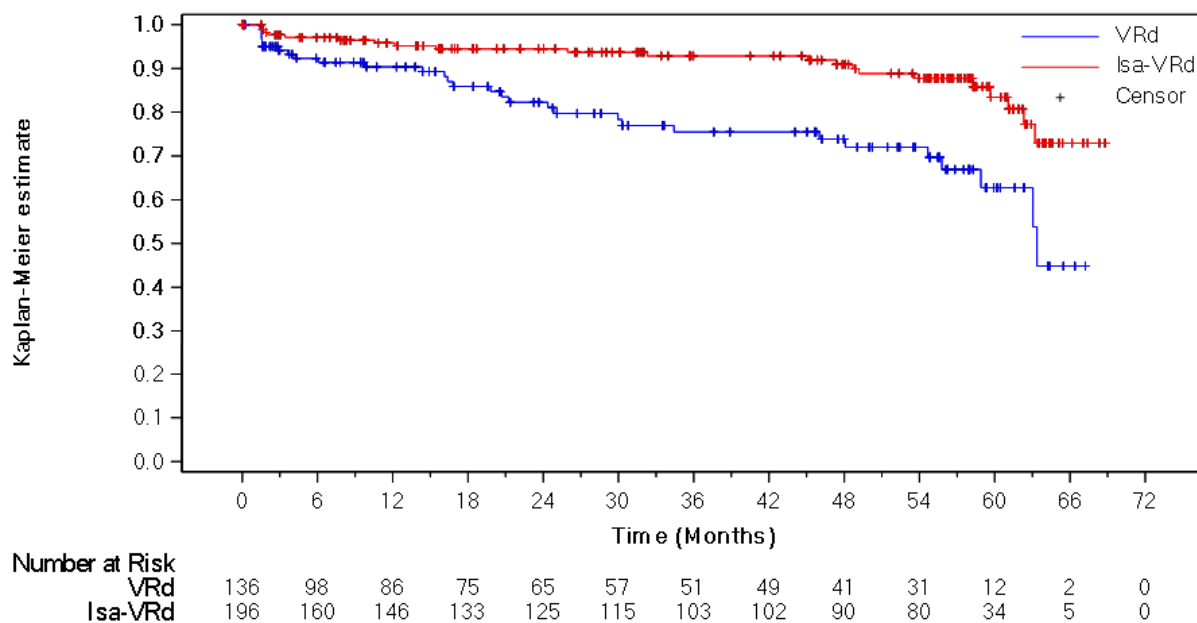


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

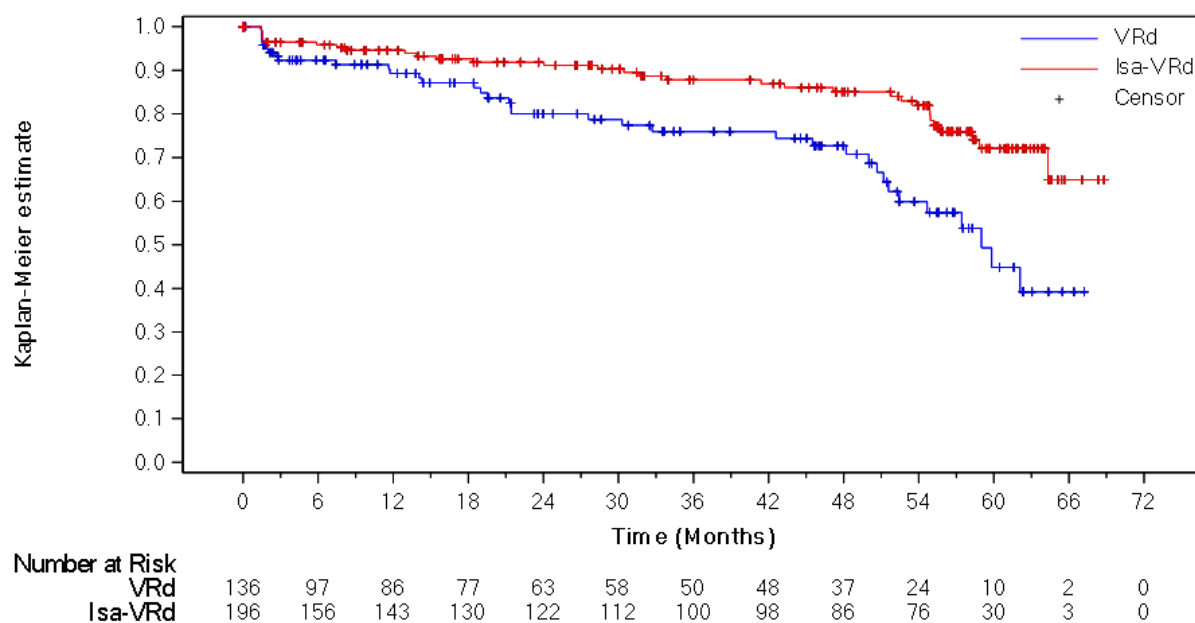


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Schlafstörungen (ITT-Population) –

Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

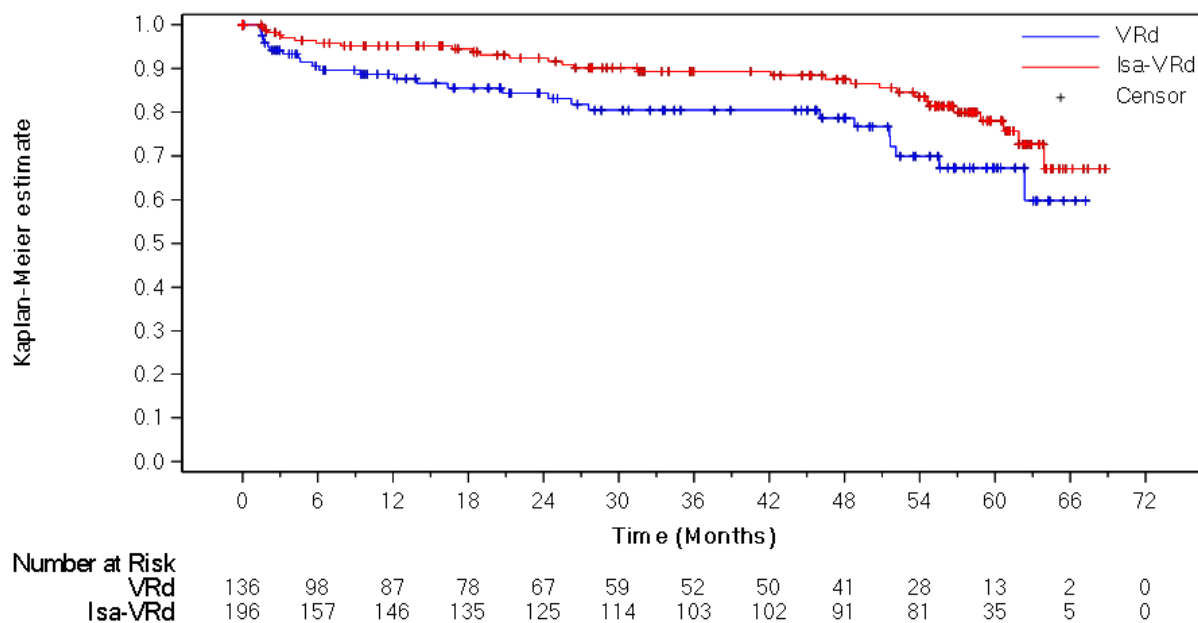


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

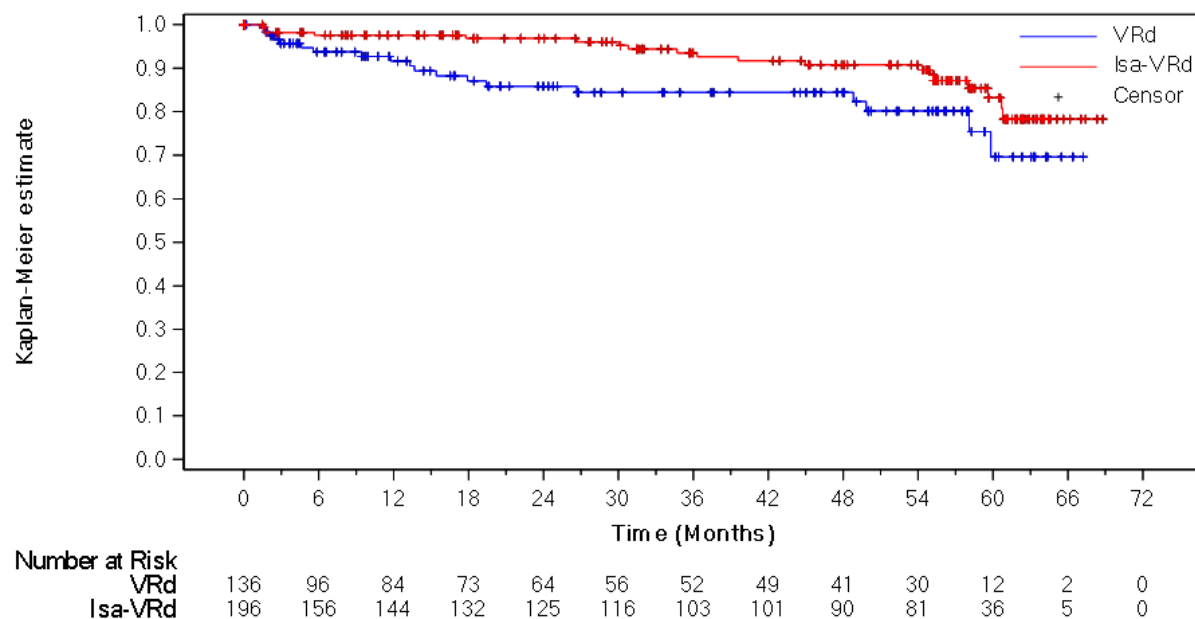


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Obstipation (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b



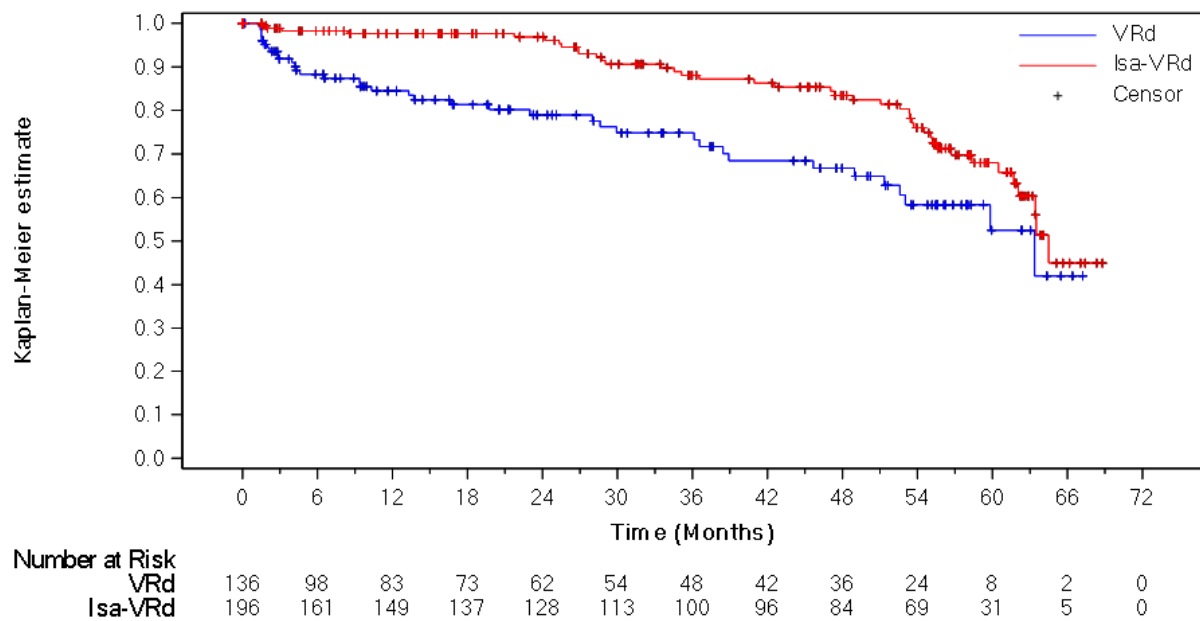


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID  $\geq 10$  Punkte)

| Endpunkt                                                               | Isa-VRd        |                                        | VRd            |                                        | Isa-VRd vs. VRd                                  |                                 |
|------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------|----------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                                                        | n/N (%)        | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)        | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b, d</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c, d</sup> |
| <b>IMROZ – Gesamtpopulation</b>                                        |                |                                        |                |                                        |                                                  |                                 |
| Finanzielle Schwierigkeiten                                            | 121/265 (45,7) | 38,3 [27,5; 53,5]                      | 90/181 (49,7)  | 16,7 [9,5; 43,7]                       | 0,79 [0,60; 1,05] 0,0994                         | 0,0987                          |
| Fatigue                                                                | 194/265 (73,2) | 2,9 [2,8; 3,3]                         | 140/181 (77,3) | 2,8 [1,8; 2,9]                         | 0,88 [0,71; 1,10] 0,2476                         | 0,2609                          |
| Schmerzen                                                              | 166/265 (62,6) | 6,5 [4,8; 8,4]                         | 127/181 (70,2) | 4,2 [2,9; 5,6]                         | 0,75 [0,59; 0,95] 0,0148                         | 0,0155                          |
| Übelkeit und Erbrechen                                                 | 149/265 (56,2) | 17,5 [12,0; 23,0]                      | 100/181 (55,2) | 9,1 [7,4; 15,7]                        | 0,85 [0,66; 1,10] 0,2110                         | 0,2119                          |
| Dyspnoe                                                                | 152/265 (57,4) | 9,5 [6,6; 16,3]                        | 117/181 (64,6) | 4,7 [3,0; 6,6]                         | 0,69 [0,54; 0,88] 0,0027                         | 0,0029                          |
| Schlafstörungen                                                        | 161/265 (60,8) | 4,7 [4,2; 7,0]                         | 116/181 (64,1) | 2,9 [2,8; 4,2]                         | 0,82 [0,64; 1,04] 0,1031                         | 0,1101                          |
| Appetitverlust                                                         | 168/265 (63,4) | 7,4 [5,8; 8,6]                         | 126/181 (69,6) | 5,7 [4,2; 7,4]                         | 0,83 [0,66; 1,05] 0,1146                         | 0,1168                          |
| Obstipation                                                            | 159/265 (60,0) | 4,6 [4,1; 7,0]                         | 107/181 (59,1) | 4,3 [2,9; 6,5]                         | 0,96 [0,75; 1,23] 0,7482                         | 0,7586                          |
| Diarrhö                                                                | 183/265 (69,1) | 8,3 [6,5; 9,6]                         | 130/181 (71,8) | 5,7 [4,5; 7,5]                         | 0,81 [0,64; 1,01] 0,0659                         | 0,0665                          |
| <b>IMROZ – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“</b> |                |                                        |                |                                        |                                                  |                                 |
| Finanzielle Schwierigkeiten                                            | 93/196 (47,4)  | 32,7 [22,4; 42,0]                      | 69/136 (50,7)  | 10,4 [7,5; 20,8]                       | 0,73 [0,53; 1,00] 0,0479                         | 0,0472                          |
| Fatigue                                                                | 143/196 (73,0) | 2,9 [2,8; 4,2]                         | 106/136 (77,9) | 2,8 [1,6; 2,9]                         | 0,81 [0,63; 1,04] 0,1007                         | 0,1119                          |
| Schmerzen                                                              | 125/196 (63,8) | 6,1 [4,4; 8,4]                         | 91/136 (66,9)  | 4,4 [2,9; 6,0]                         | 0,79 [0,60; 1,04] 0,0863                         | 0,0886                          |
| Übelkeit und Erbrechen                                                 | 106/196 (54,1) | 18,2 [12,4; 31,0]                      | 78/136 (57,4)  | 8,5 [6,8; 12,7]                        | 0,72 [0,54; 0,97] 0,0319                         | 0,0313                          |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Isa-VRd        |                                        | VRd           |                                        | Isa-VRd vs. VRd                                  |                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------|---------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | n/N (%)        | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b, d</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c, d</sup> |
| Dyspnoe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 114/196 (58,2) | 11,2 [7,0; 16,3]                       | 91/136 (66,9) | 3,6 [2,9; 6,6]                         | 0,61 [0,46; 0,80] 0,0005                         | 0,0005                          |
| Schlafstörungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 122/196 (62,2) | 4,3 [2,9; 6,9]                         | 86/136 (63,2) | 2,9 [2,8; 4,3]                         | 0,84 [0,64; 1,12] 0,2306                         | 0,2387                          |
| Appetitverlust                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 119/196 (60,7) | 7,4 [5,8; 9,7]                         | 93/136 (68,4) | 5,7 [4,2; 7,0]                         | 0,75 [0,57; 0,99] 0,0452                         | 0,0457                          |
| Obstipation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 114/196 (58,2) | 5,6 [3,1; 10,7]                        | 81/136 (59,6) | 3,2 [2,6; 5,6]                         | 0,87 [0,66; 1,16] 0,3578                         | 0,3651                          |
| Diarrhö                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 132/196 (67,3) | 9,0 [6,8; 13,6]                        | 95/136 (69,9) | 5,8 [4,5; 7,6]                         | 0,77 [0,59; 1,00] 0,0509                         | 0,0509                          |
| <p>Datenschnitt: 26.09.2023, Analysepopulation: ITT-Population</p> <p>a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer.</p> <p>b: Berechnet mittels Cox-Regression, stratifiziert nach den Faktoren Alter (&lt; 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert).</p> <p>c: Berechnet mittels Log-rank Test stratifiziert nach den Faktoren Alter (&lt; 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert).</p> <p>d: Fehlende Werte wurden mittels NRI-Methode imputiert.</p> <p>ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; NRI: Non-Responder Imputation; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); R-ISS: Revised International Staging System; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.</p> <p>Quelle: Sanofi 2024b</p> |                |                                        |               |                                        |                                                  |                                 |

## Gesamtpopulation

In der Gesamtschau der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte der mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen krankheitsbedingten Symptome zum Datenschnitt vom 26. September 2023 zeigt sich für die Gesamtpopulation in 2 der 9 Domänen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Die Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte der Skala Schmerzen des Endpunktes EORTC QLQ-C30 zeigt einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Der Median beträgt im Isa-VRd-Arm 6,5 Monate und im VRd-Arm 4,2 Monate (siehe Tabelle 4-41). Basierend auf dem Cox-Modell zeigt sich für Isa-VRd im Vergleich zu VRd eine geschätzte Risikoreduktion von 25 % (HR = 0,75;

95 %-KI [0,59; 0,95]) und somit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Skala Schmerzen zugunsten von Isa-VRd.

Auch die Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte der Skala Dyspnoe des Endpunktes EORTC QLQ-C30 zeigt einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Der Median beträgt im Isa-VRd-Arm 9,5 Monate und im VRd-Arm 4,7 Monate (siehe Tabelle 4-41). Basierend auf dem Cox-Modell zeigt sich für Isa-VRd im Vergleich zu VRd eine geschätzte Risikoreduktion von 31 % (HR = 0,69; 95 %-KI [0,54; 0,88]) und somit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Skala Dyspnoe zugunsten von Isa-VRd.

Für die weiteren Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, Finanzielle Schwierigkeiten, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schlafstörungen, Appetitverlust, Obstipation und Diarrhö, zeigt sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Das HR liegt für alle Skalen zugunsten von Isa-VRd.

Die nachfolgende Abbildung 4-34 bis Abbildung 4-42 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für alle erfassten Symptomskalen wieder.

#### **Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“**

In der Gesamtschau der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte der mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen krankheitsbedingten Symptome zum Datenschnitt vom 26. September 2023 zeigt sich für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ in 4 der 9 Domänen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Die Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte der Skala Finanzielle Schwierigkeiten des Endpunktes EORTC QLQ-C30 zeigt einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Der Median beträgt im Isa-VRd-Arm 32,7 Monate und im VRd-Arm 10,4 Monate (siehe Tabelle 4-41). Basierend auf dem Cox-Modell zeigt sich für Isa-VRd im Vergleich zu VRd eine geschätzte Risikoreduktion von 27 % (HR = 0,73; 95 %-KI [0,53; 1,00]) und somit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Skala Finanzielle Schwierigkeiten zugunsten von Isa-VRd.

Die Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte der Skala Übelkeit und Erbrechen des Endpunktes EORTC QLQ-C30 zeigt einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Der Median beträgt im Isa-VRd-Arm 18,2 Monate und im VRd-Arm 8,5 Monate (siehe Tabelle 4-41). Basierend auf dem Cox-Modell zeigt sich für Isa-VRd im Vergleich zu VRd eine geschätzte Risikoreduktion von 28 % (HR = 0,72; 95 %-KI [0,54; 0,97]) und somit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Skala Übelkeit und Erbrechen zugunsten von Isa-VRd.

Auch die Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte der Skala Dyspnoe des Endpunktes EORTC QLQ-C30 zeigt einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten

Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Der Median beträgt im Isa-VRd-Arm 11,2 Monate und im VRd-Arm 3,6 Monate (siehe Tabelle 4-41). Basierend auf dem Cox-Modell zeigt sich für Isa-VRd im Vergleich zu VRd eine geschätzte Risikoreduktion von 39 % ( $HR = 0,61$ ; 95 %-KI [0,46; 0,80]) und somit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Skala Dyspnoe zugunsten von Isa-VRd.

Die Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte der Skala Appetitverlust des Endpunktes EORTC QLQ-C30 zeigt ebenfalls einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Der Median beträgt im Isa-VRd-Arm 7,4 Monate und im VRd-Arm 5,7 Monate (siehe Tabelle 4-41). Basierend auf dem Cox-Modell zeigt sich für Isa-VRd im Vergleich zu VRd eine geschätzte Risikoreduktion von 25 % ( $HR = 0,75$ ; 95 %-KI [0,57; 0,99]) und somit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Skala Appetitverlust zugunsten von Isa-VRd.

Für die weiteren Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, Fatigue, Schmerzen, Schlafstörungen, Obstipation und Diarrhö, zeigt sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Das HR liegt für alle Skalen zugunsten von Isa-VRd.

Die nachfolgende Abbildung 4-43 bis Abbildung 4-51 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für alle erfassten Symptomskalen wieder.

### Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtpopulation

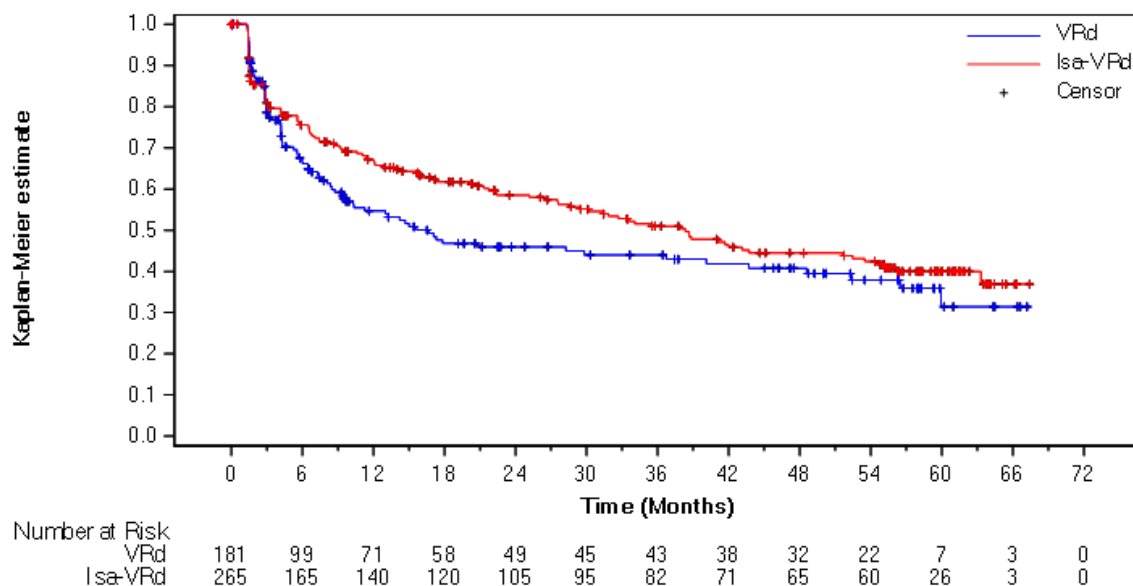


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten (ITT-Population) – Gesamtpopulation

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

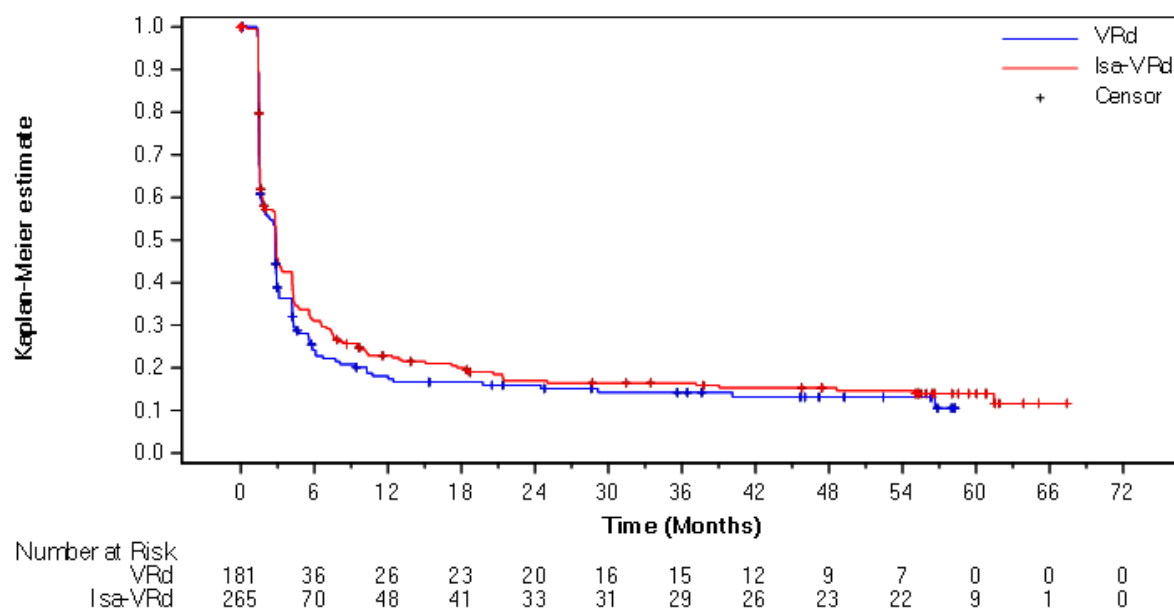


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Fatigue (ITT-Population) – Gesamtpopulation  
 EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

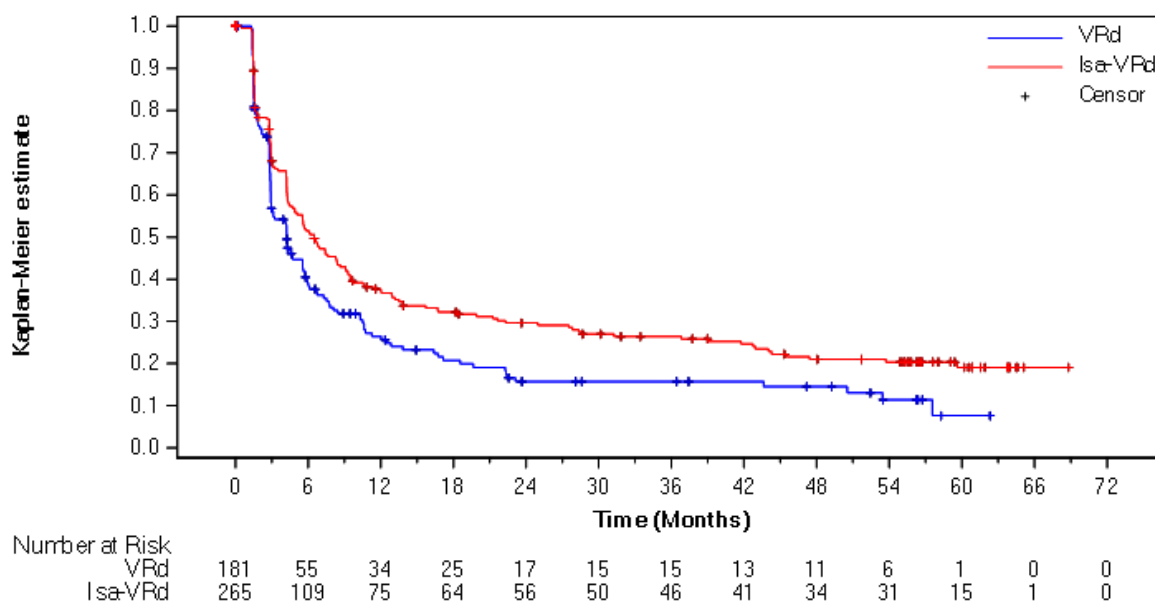


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Schmerzen (ITT-Population) – Gesamtpopulation  
 EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

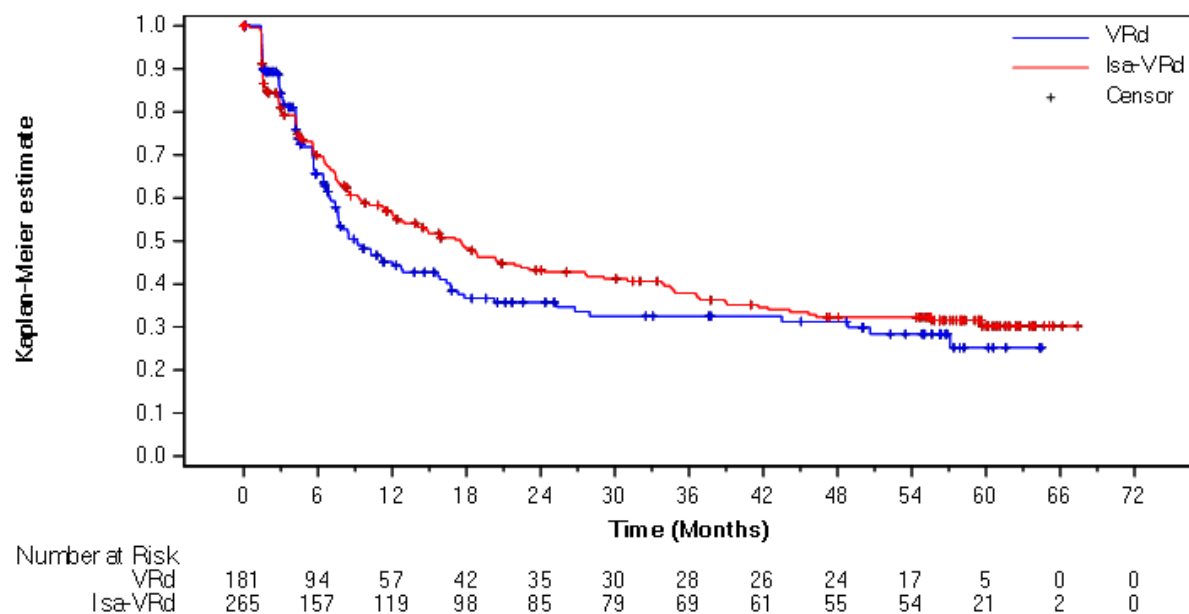


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Übelkeit/Erbrechen (ITT-Population) – Gesamtpopulation

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

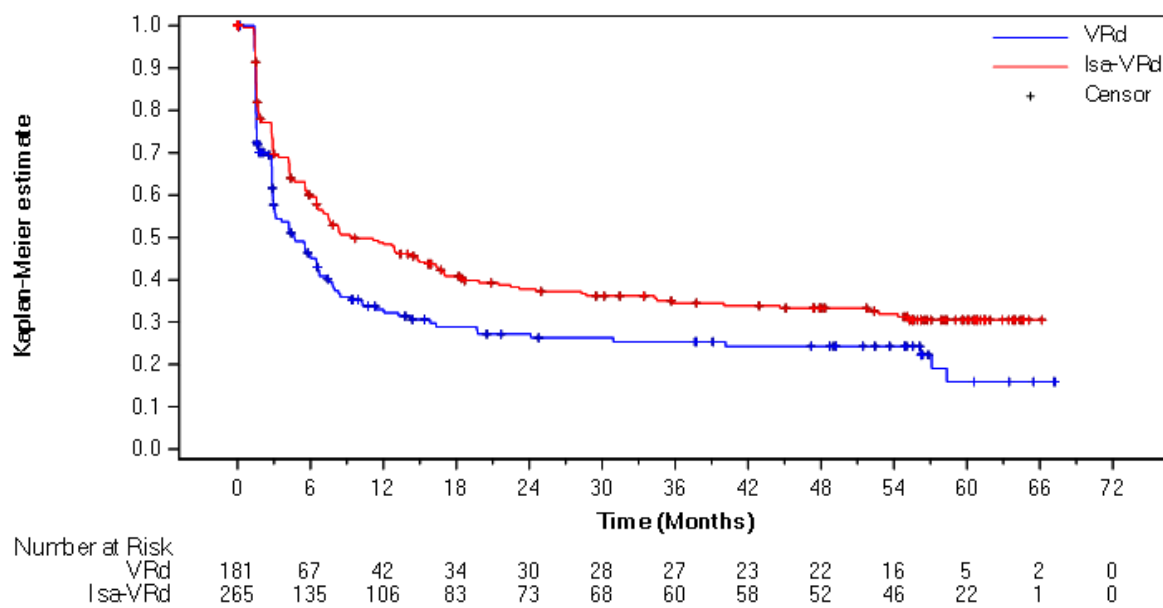


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe (ITT-Population) – Gesamtpopulation  
 EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.  
 Quelle: Sanofi 2024b



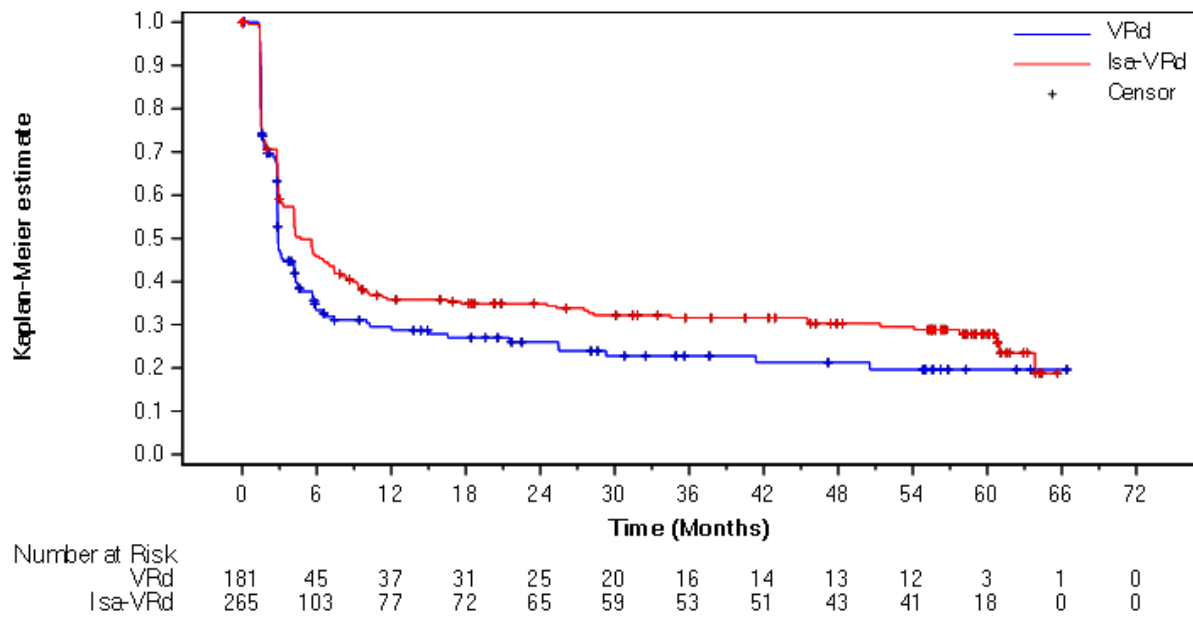


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Schlafstörungen (ITT-Population) – Gesamtpopulation

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

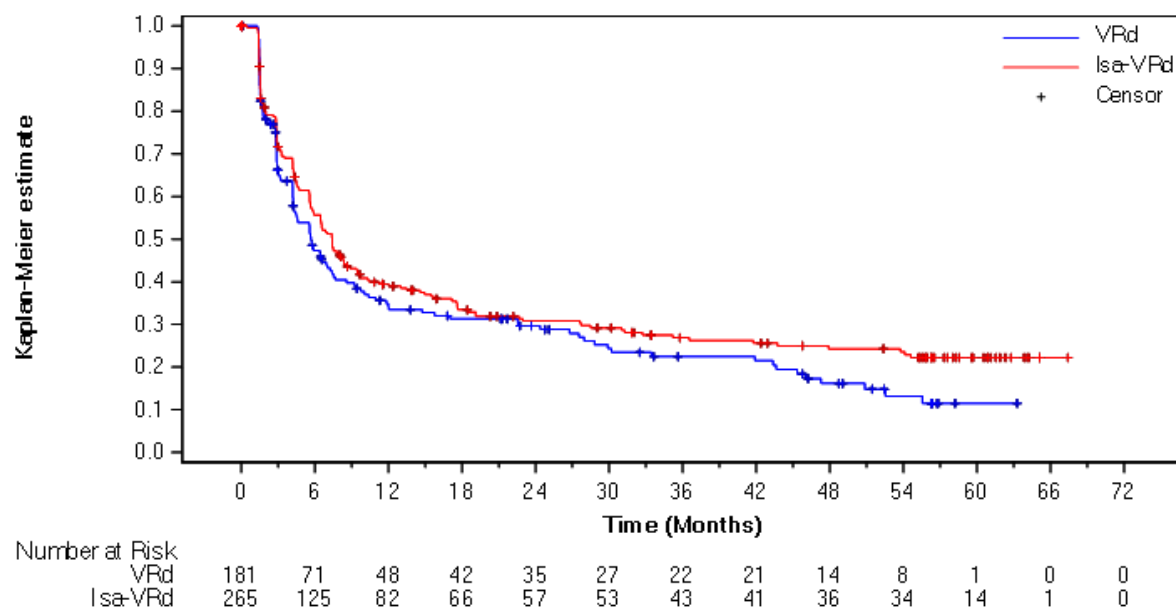


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust (ITT-Population) – Gesamtpopulation

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

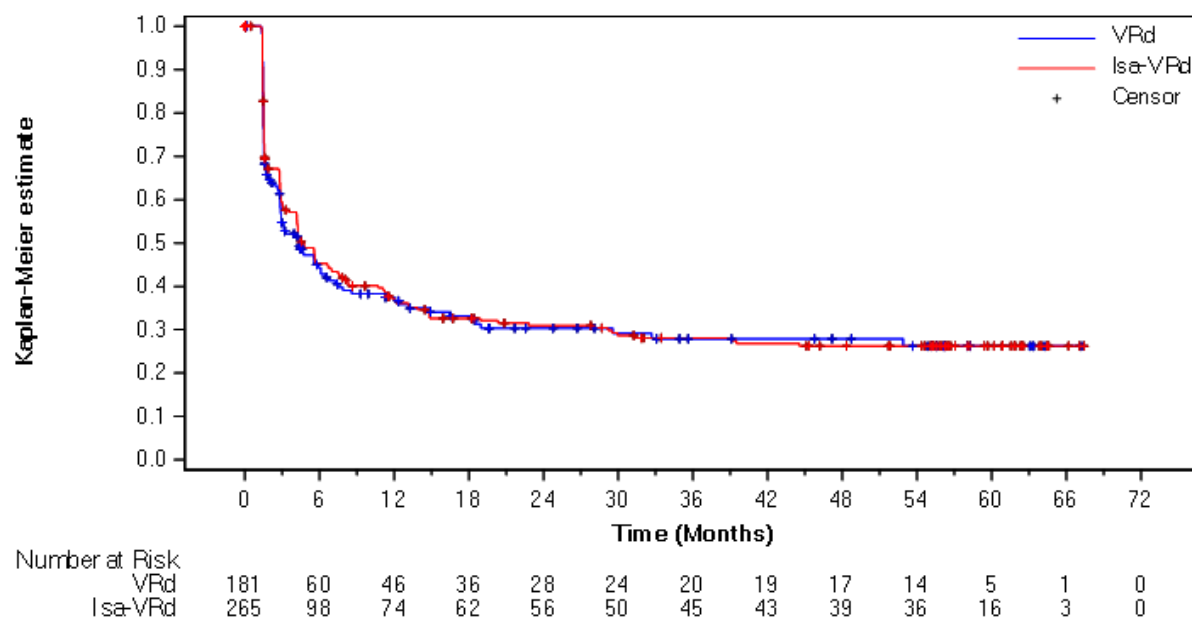


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Obstipation (ITT-Population) – Gesamtpopulation  
 EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.  
 Quelle: Sanofi 2024b

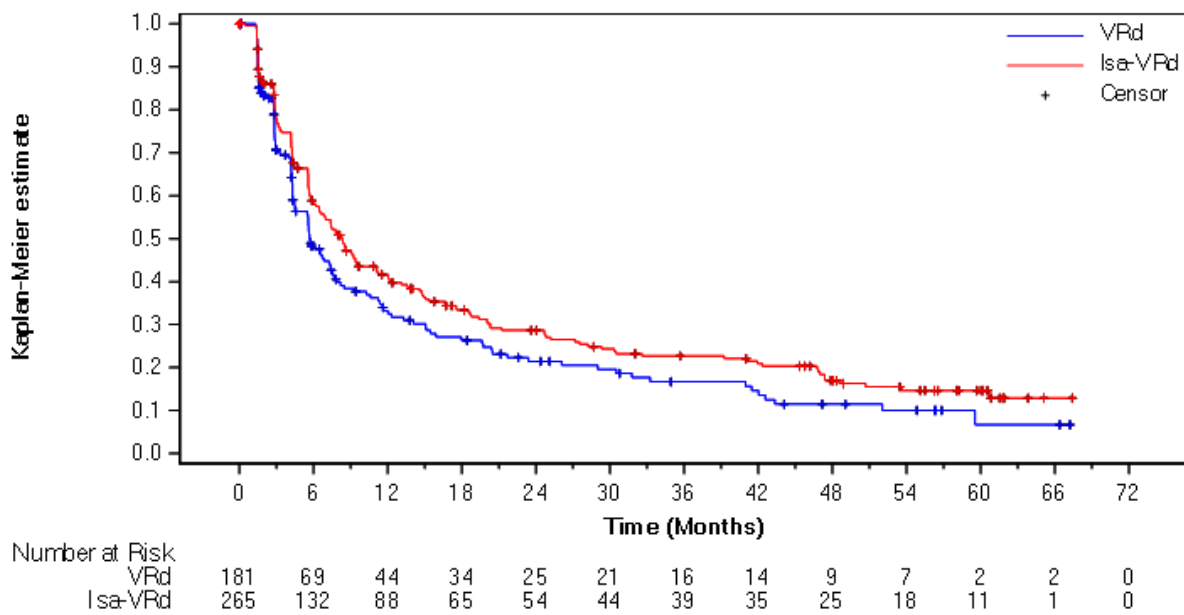


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö (ITT-Population) – Gesamtpopulation  
 EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.  
 Quelle: Sanofi 2024b

### Kaplan-Meier-Kurven für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

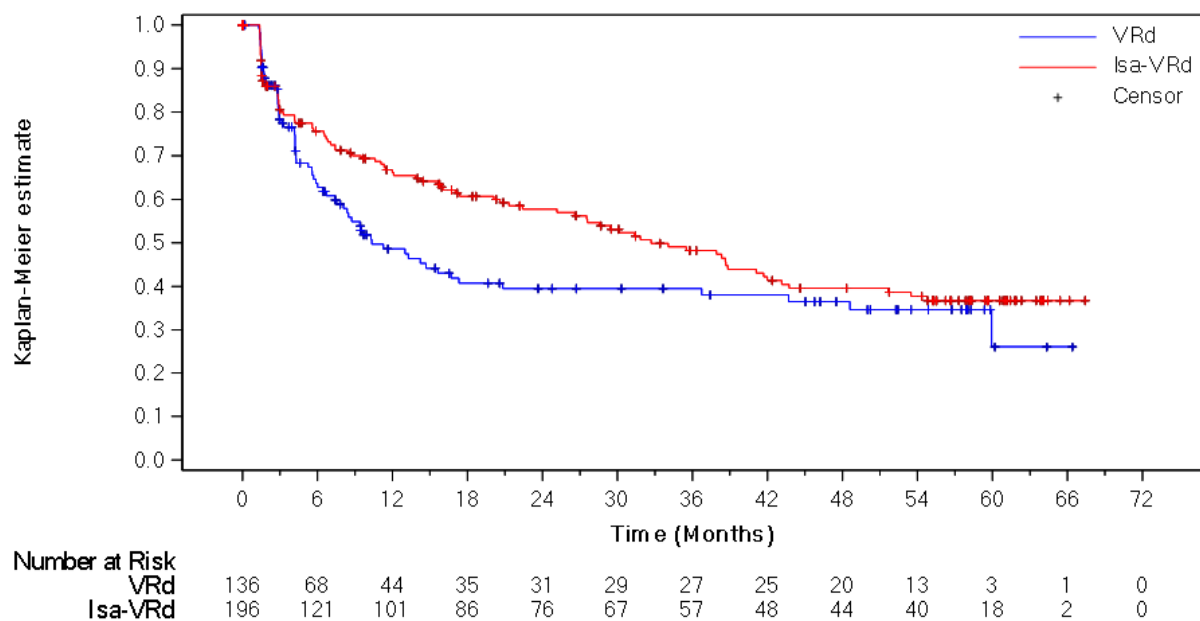


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

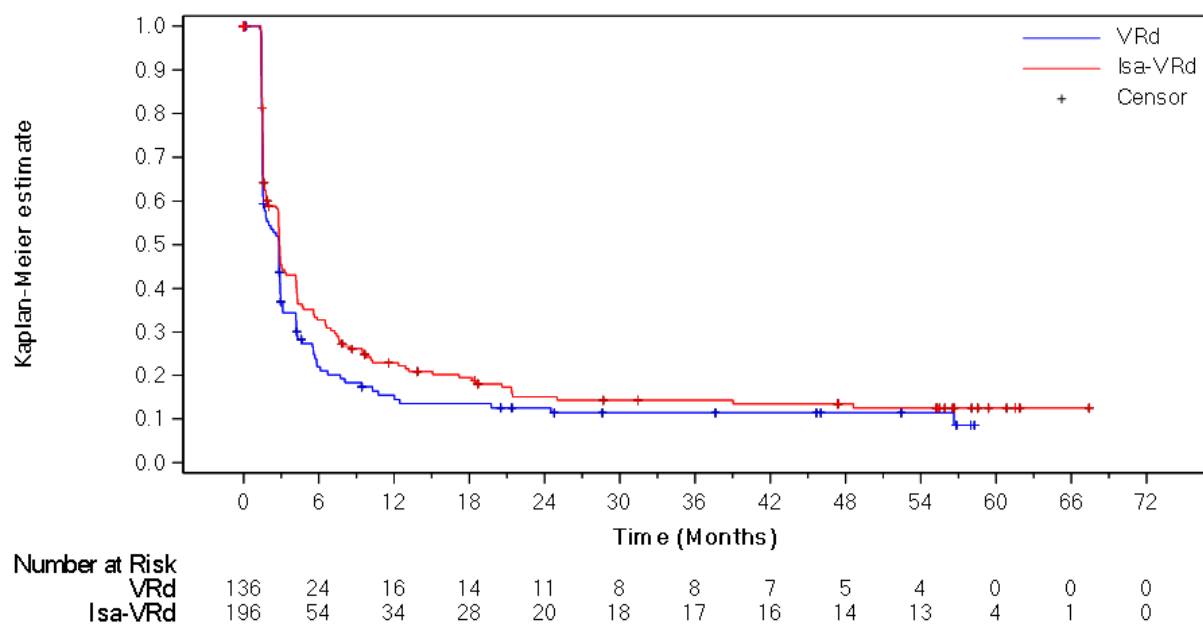


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Fatigue (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

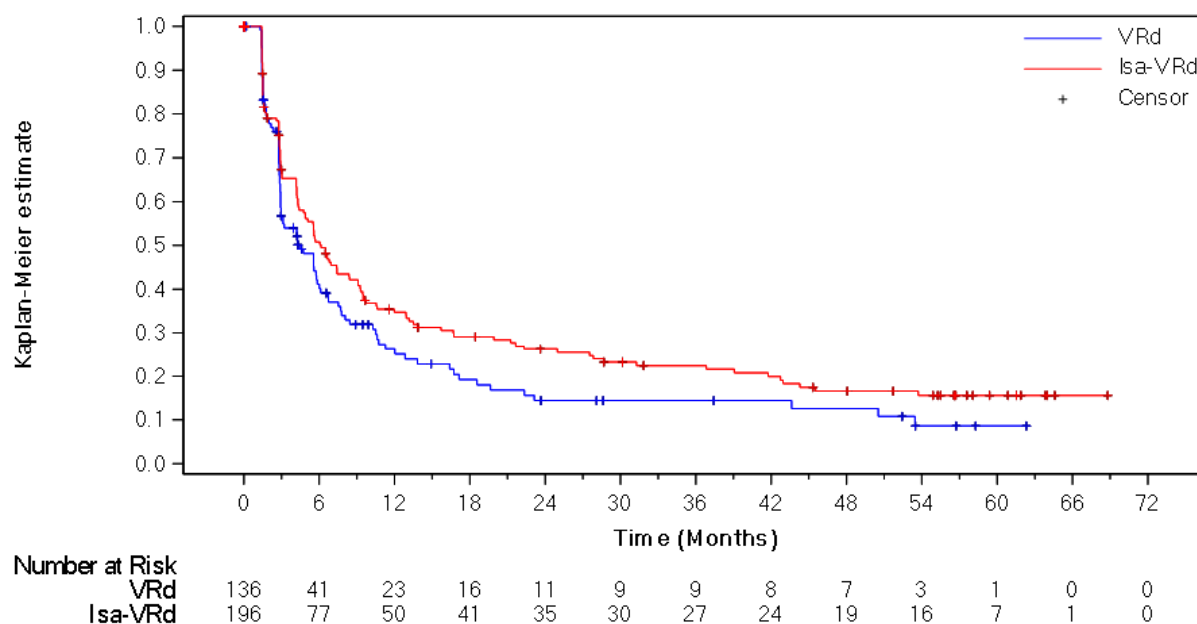


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Schmerzen (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

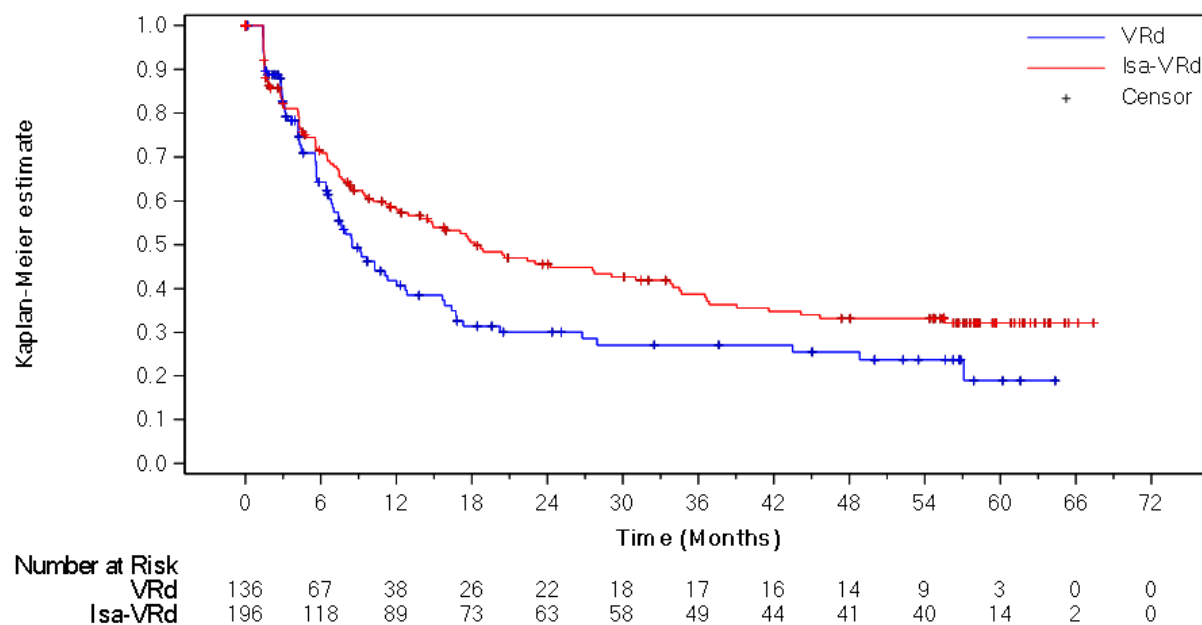


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Übelkeit/Erbrechen (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b



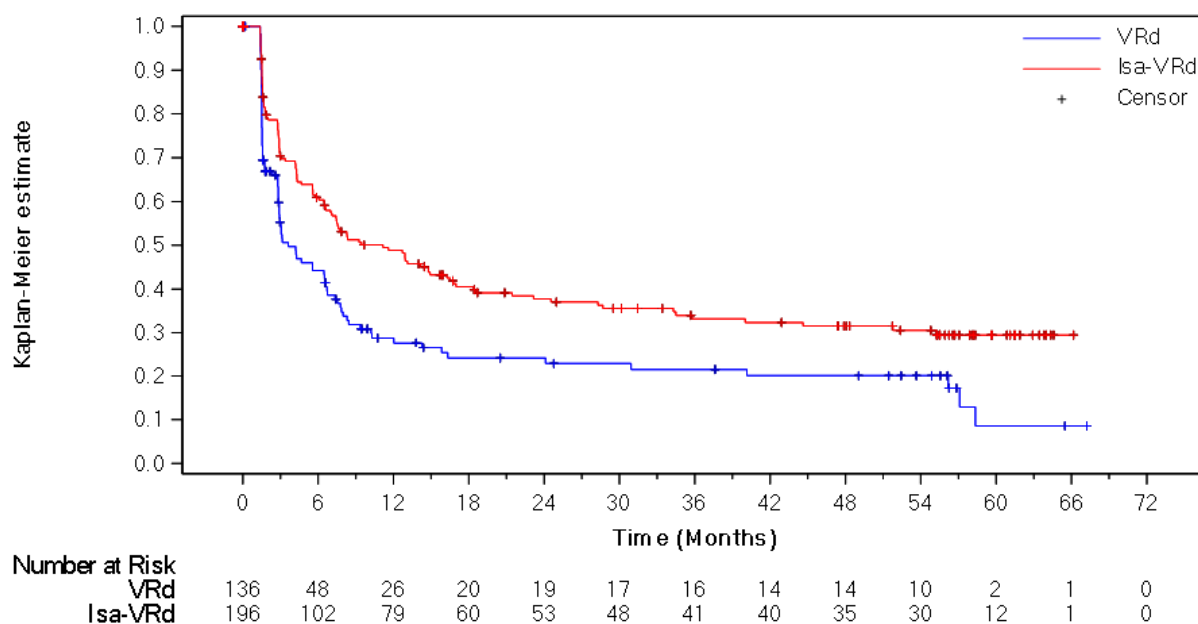


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

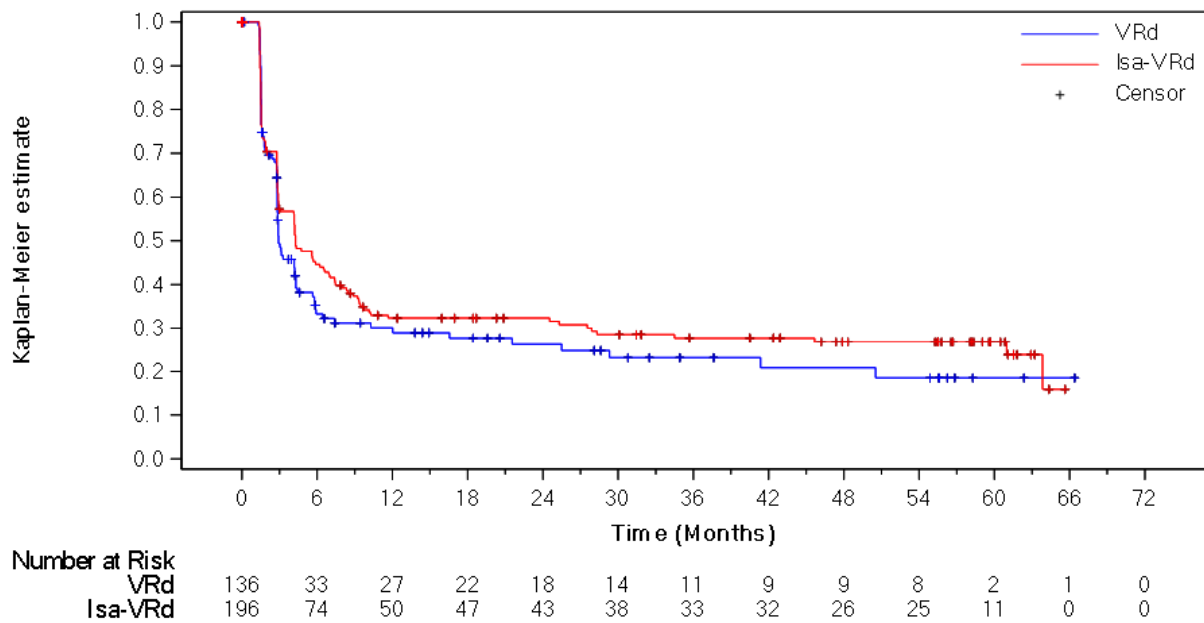


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Schlafstörungen (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

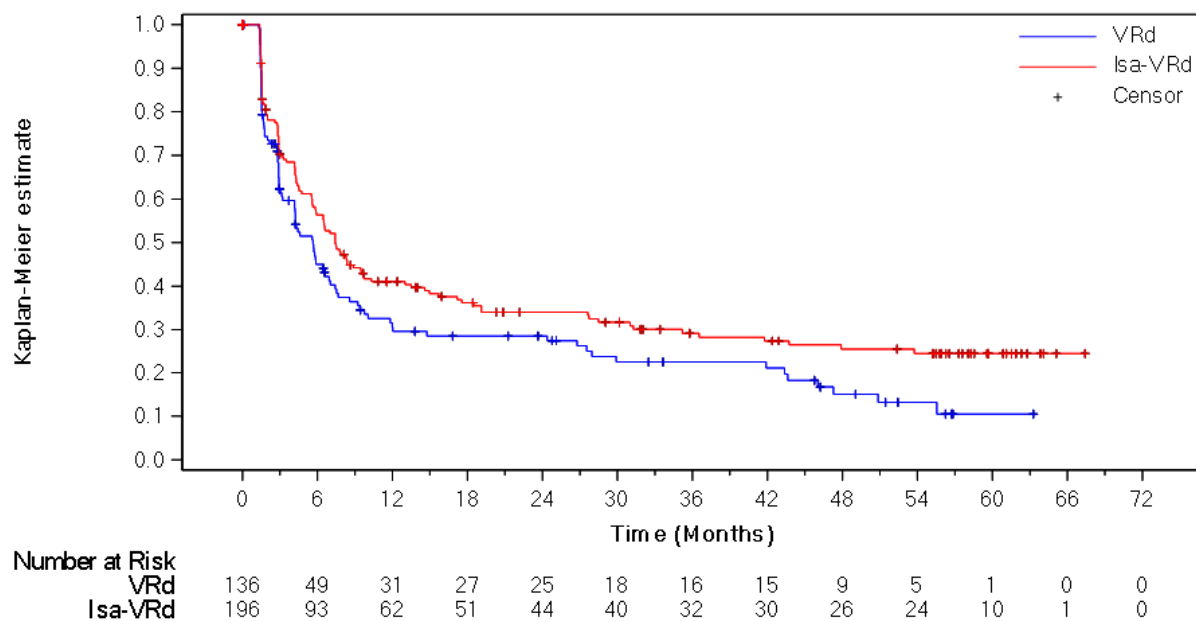


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

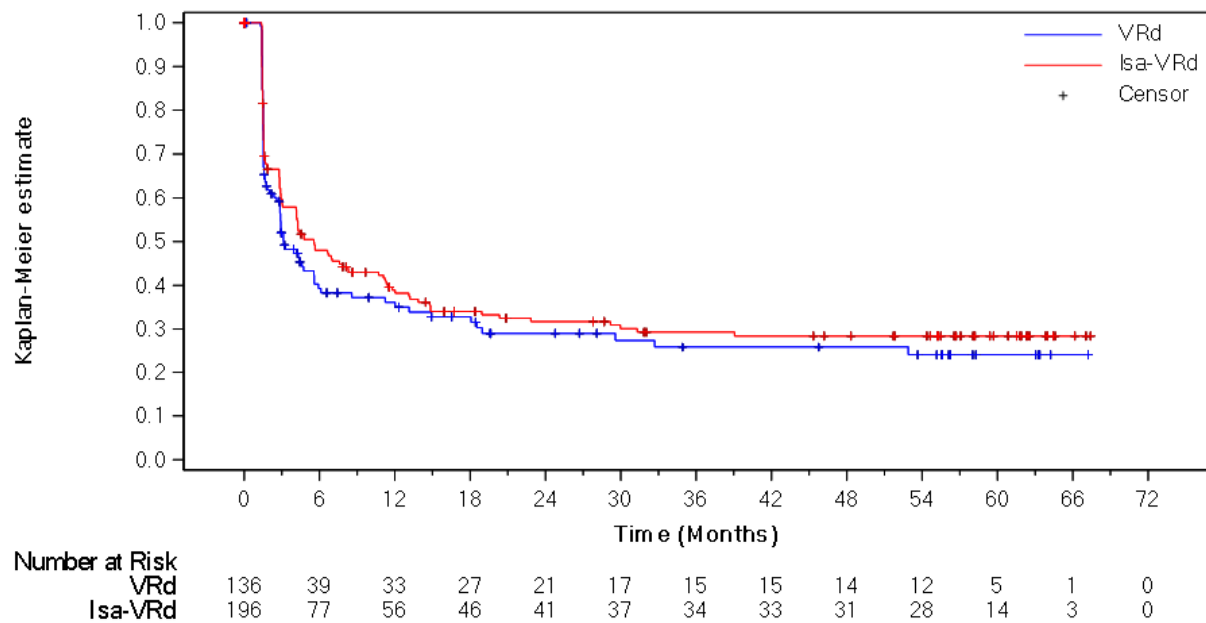


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Obstipation (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

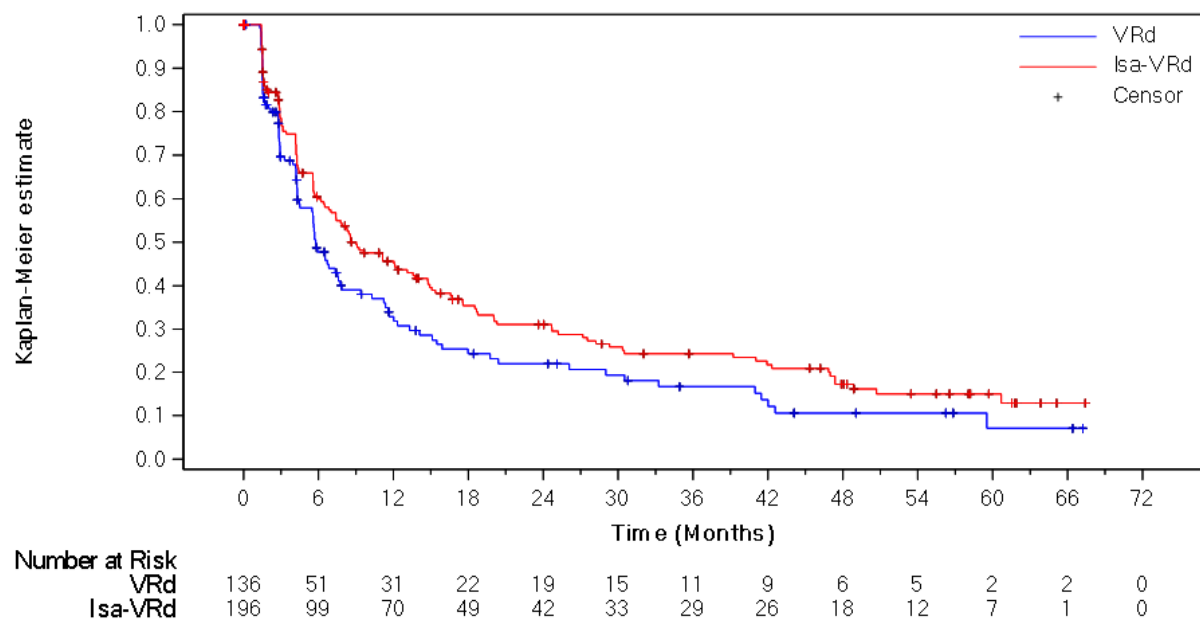


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.  
Quelle: Sanofi 2024b

*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 (IMROZ) 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 übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen.

**4.3.1.3.1.2.5 EORTC QLQ-MY20 (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 4-42: Operationalisierung von EORTC QLQ-MY20 (Symptomskalen)

| Studie | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IMROZ  | <p>Der EORTC QLQ-MY20 ergänzt den EORTC QLQ-C30 um 20 weitere Fragen, welche spezifisch die Symptome und Lebensqualität von Myelompatienten abdecken. Die Fragen werden hierbei eingeteilt in die Funktionsskalen Zukunftsperspektive und Körperbild sowie die Symptomskalen Krankheitssymptome und behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse. Die Skalen zu Krankheitssymptomen und behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen werden zur Erhebung der Morbidität eingesetzt.</p> <p><b>Domänen EORTC QLQ-MY20 Krankheitssymptome und behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse</b></p> <p>Die Fragen werden je nach Übereinstimmung jeweils mit den Punktwerten 1–4 bewertet. Für die Auswertung werden die aufsummierten Punktwerte auf eine Skala von 0–100 übersetzt, wobei ein hoher Wert gegenüber dem Vergleichszeitpunkt eine Verschlechterung des Patientenempfindens bedeutet. Die Fragebögen wurden jeweils zu Baseline und an Tag 1 des jeweiligen Zyklus erhoben.</p> <p>Die EORTC QLQ-MY20-Skalen zu Krankheitssymptomen und behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen unter der Therapie sind operationalisiert als die Veränderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Todesfälle sind als Zensurierung in die Analyse eingegangen.</p> <p>Klinisch bedeutsame Veränderungen wurden im Rahmen von Ereigniszeitanalysen untersucht, bei denen die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte und die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung gegenüber Studienbeginn (MCID) ermittelt wurden. Patienten mit einer ersten Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte zum letzten Erhebungszeitpunkt wurden für die Analyse der dauerhaften Verschlechterung als Nicht-Responder gewertet.</p> <p>Für die Analysen wurde der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) durch eine Cox-Regression, stratifiziert nach Alter (<math>&lt; 70</math> Jahre; <math>\geq 70</math> Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II; III oder nicht klassifiziert), geschätzt. Zusätzlich wurde der zweiseitige p-Wert basierend auf dem stratifizierten Cox-Regressionsmodell sowie der zweiseitige p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-rank Test dargestellt. Neben Anzahl der Patienten mit klinisch bedeutsamer Veränderung bzw. der zensierten Patienten wurde die mediane Dauer bis zur ersten und bis zur dauerhaften Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte, einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt.</p> <p>Für die erste Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte wurden fehlende Werte mittels NRI imputiert. Für dauerhafte Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte wurden fehlende Werte mittels LOCF imputiert.</p> <p>Zusätzlich wurde eine ANCOVA-Analyse für jeden Erhebungszeitpunkt durchgeführt mit dem Wert Change-from-Baseline als Zielvariable und den Faktoren Baseline-Wert, Behandlung sowie Alter und R-ISS-Stadium (Stratifizierungsfaktoren nach IRT). Es wurden MW (SD), LS-MW (SE) und LS-MWD mit 95 %-KI und p-Wert sowie Hedges'g mit 95 %-KI bestimmt. Fehlende Werte wurden mittels LOCF-Imputation ergänzt. Diese Sensitivitätsanalyse ist in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Die Analysen beruhen auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt, sowohl für die Gesamtpopulation als auch die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ (operationalisiert als Patienten <math>&lt; 65</math> Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, Patienten 65 – 69 Jahre mit ECOG-PS = 2 sowie Patienten <math>\geq 70</math> Jahre), und dem Datenschnitt zum 26.09.2023.</p> |

| Studie | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        | ANCOVA: Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance); ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (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; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS-MW: Kleinste-Quadrat-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrat-Mittelwertdifferenz (Least-Squares Mean Difference); MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MW: Mittelwert; NRI: Non-Responder Imputation; SE: Standardfehler (Standard Error); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); 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 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 (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 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| IMROZ                                                                                                                                                                                                                       | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | hoch                          |
| EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial). |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

- 1) Die Analyse erfolgte auf Basis des ITT-Prinzips.
- 2) Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist auszuschließen. Dementgegen steht 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.

Da aufgrund des offenen Studiendesigns eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Kenntnis der Behandlungszugehörigkeit nicht auszuschließen ist, ergibt sich hieraus jedoch insgesamt ein hohes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 (Symptomskalen).

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

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 (Symptomskalen) beträgt für die ITT-Population zum Datenschnitt vom 26. September 2023 im Isa-VRd-Arm 54,69 Monate und im VRd-Arm 33,02 Monate. Für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ beträgt die mediane Beobachtungsdauer im Isa-VRd-Arm 52,27 Monate und im VRd-Arm 28,62 Monate.

Tabelle 4-44: Rücklaufquote des Fragebogens EORTC QLQ-MY20 für die zu erwartenden Fragebögen der ITT-Population

| Endpunkt                                           | Rücklaufquoten der zu erwartenden Fragebögen der ITT-Population |                   |                            |                   |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------|-------------------|
|                                                    | Isa-VRd                                                         |                   | VRd                        |                   |
| Anzahl der Patienten in der Analyse-Population (N) | 265                                                             |                   | 181                        |                   |
|                                                    | Anzahl Fragebögen n/n (%)                                       |                   |                            |                   |
|                                                    | Erwartet <sup>a</sup><br>n                                      | Erhalten<br>n (%) | Erwartet <sup>a</sup><br>n | Erhalten<br>n (%) |
| Baseline                                           | 265                                                             | 244 (92,1)        | 181                        | 175 (96,7)        |
| Zyklus 2                                           | 253                                                             | 243 (96,0)        | 174                        | 165 (94,8)        |
| Zyklus 3                                           | 249                                                             | 239 (96,0)        | 171                        | 159 (93,0)        |
| Zyklus 4                                           | 243                                                             | 237 (97,5)        | 159                        | 148 (93,1)        |
| Zyklus 5                                           | 240                                                             | 233 (97,1)        | 152                        | 145 (95,4)        |
| Zyklus 6                                           | 238                                                             | 232 (97,5)        | 152                        | 145 (95,4)        |
| Zyklus 7                                           | 235                                                             | 226 (96,2)        | 149                        | 146 (98,0)        |
| Zyklus 8                                           | 234                                                             | 225 (96,2)        | 147                        | 143 (97,3)        |
| Zyklus 9                                           | 233                                                             | 219 (94,0)        | 145                        | 134 (92,4)        |
| Zyklus 10                                          | 231                                                             | 221 (95,7)        | 140                        | 135 (96,4)        |
| Zyklus 11                                          | 226                                                             | 219 (96,9)        | 137                        | 130 (94,9)        |
| Zyklus 12                                          | 225                                                             | 210 (93,3)        | 137                        | 126 (92,0)        |
| Zyklus 13                                          | 224                                                             | 209 (93,3)        | 137                        | 123 (89,8)        |
| Zyklus 14                                          | 222                                                             | 201 (90,5)        | 133                        | 121 (91,0)        |



| Endpunkt                                           | Rücklaufquoten der zu erwartenden Fragebögen der ITT-Population |                   |                            |                   |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------|-------------------|
|                                                    | Isa-VRd                                                         |                   | VRd                        |                   |
| Anzahl der Patienten in der Analyse-Population (N) | 265                                                             |                   | 181                        |                   |
|                                                    | Anzahl Fragebögen n/n (%)                                       |                   |                            |                   |
|                                                    | Erwartet <sup>a</sup><br>n                                      | Erhalten<br>n (%) | Erwartet <sup>a</sup><br>n | Erhalten<br>n (%) |
| Zyklus 15                                          | 220                                                             | 193 (87,7)        | 132                        | 113 (85,6)        |
| Zyklus 16                                          | 213                                                             | 189 (88,7)        | 125                        | 109 (87,2)        |
| Zyklus 17                                          | 212                                                             | 191 (90,1)        | 124                        | 108 (87,1)        |
| Zyklus 18                                          | 211                                                             | 190 (90,0)        | 123                        | 104 (84,6)        |
| Zyklus 19                                          | 210                                                             | 184 (87,6)        | 121                        | 99 (81,8)         |
| Zyklus 20                                          | 207                                                             | 188 (90,8)        | 118                        | 96 (81,4)         |
| Zyklus 21                                          | 199                                                             | 188 (94,5)        | 114                        | 90 (78,9)         |
| Zyklus 22                                          | 199                                                             | 190 (95,5)        | 112                        | 92 (82,1)         |
| Zyklus 23                                          | 198                                                             | 184 (92,9)        | 110                        | 89 (80,9)         |
| Zyklus 24                                          | 197                                                             | 181 (91,9)        | 109                        | 94 (86,2)         |
| Zyklus 25                                          | 197                                                             | 181 (91,9)        | 106                        | 86 (81,1)         |
| Zyklus 26                                          | 191                                                             | 181 (94,8)        | 100                        | 87 (87,0)         |
| Zyklus 27                                          | 189                                                             | 174 (92,1)        | 99                         | 90 (90,9)         |
| Zyklus 28                                          | 189                                                             | 177 (93,7)        | 98                         | 84 (85,7)         |
| Zyklus 29                                          | 186                                                             | 173 (93,0)        | 97                         | 84 (86,6)         |
| Zyklus 30                                          | 184                                                             | 173 (94,0)        | 95                         | 84 (88,4)         |
| Zyklus 31                                          | 181                                                             | 170 (93,9)        | 92                         | 85 (92,4)         |
| Zyklus 32                                          | 180                                                             | 166 (92,2)        | 91                         | 82 (90,1)         |
| Zyklus 33                                          | 176                                                             | 163 (92,6)        | 90                         | 75 (83,3)         |
| Zyklus 34                                          | 172                                                             | 160 (93,0)        | 89                         | 79 (88,8)         |
| Zyklus 35                                          | 170                                                             | 160 (94,1)        | 88                         | 76 (86,4)         |
| Zyklus 36                                          | 168                                                             | 157 (93,5)        | 86                         | 75 (87,2)         |
| Zyklus 37                                          | 164                                                             | 155 (94,5)        | 84                         | 73 (86,9)         |
| Zyklus 38                                          | 164                                                             | 152 (92,7)        | 83                         | 73 (88,0)         |
| Zyklus 39                                          | 162                                                             | 152 (93,8)        | 80                         | 72 (90,0)         |
| Zyklus 40                                          | 162                                                             | 148 (91,4)        | 80                         | 72 (90,0)         |
| Zyklus 41                                          | 160                                                             | 151 (94,4)        | 77                         | 69 (89,6)         |
| Zyklus 42                                          | 157                                                             | 147 (93,6)        | 76                         | 65 (85,5)         |
| Zyklus 43                                          | 157                                                             | 147 (93,6)        | 74                         | 66 (89,2)         |
| Zyklus 44                                          | 156                                                             | 143 (91,7)        | 73                         | 68 (93,2)         |

| Endpunkt                                           | Rücklaufquoten der zu erwartenden Fragebögen der ITT-Population |                   |                            |                   |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------|-------------------|
|                                                    | Isa-VRd                                                         |                   | VRd                        |                   |
| Anzahl der Patienten in der Analyse-Population (N) | 265                                                             |                   | 181                        |                   |
|                                                    | Anzahl Fragebögen n/n (%)                                       |                   |                            |                   |
|                                                    | Erwartet <sup>a</sup><br>n                                      | Erhalten<br>n (%) | Erwartet <sup>a</sup><br>n | Erhalten<br>n (%) |
| Zyklus 45                                          | 154                                                             | 142 (92,2)        | 73                         | 68 (93,2)         |
| Zyklus 46                                          | 153                                                             | 140 (91,5)        | 73                         | 67 (91,8)         |
| Zyklus 47                                          | 152                                                             | 137 (90,1)        | 72                         | 64 (88,9)         |
| Zyklus 48                                          | 150                                                             | 138 (92,0)        | 70                         | 57 (81,4)         |
| Zyklus 49                                          | 148                                                             | 134 (90,5)        | 66                         | 56 (84,8)         |
| Zyklus 50                                          | 145                                                             | 130 (89,7)        | 63                         | 56 (88,9)         |
| Zyklus 51                                          | 144                                                             | 130 (90,3)        | 61                         | 51 (83,6)         |
| Zyklus 52                                          | 141                                                             | 123 (87,2)        | 58                         | 48 (82,8)         |
| Zyklus 53                                          | 141                                                             | 125 (88,7)        | 56                         | 42 (75,0)         |
| Zyklus 54                                          | 140                                                             | 119 (85,0)        | 54                         | 40 (74,1)         |
| Zyklus 55                                          | 141                                                             | 113 (80,1)        | 54                         | 39 (72,2)         |
| Zyklus 56                                          | 138                                                             | 106 (76,8)        | 52                         | 38 (73,1)         |
| Zyklus 57                                          | 135                                                             | 99 (73,3)         | 51                         | 35 (68,6)         |
| Zyklus 58                                          | 132                                                             | 90 (68,2)         | 50                         | 31 (62,0)         |
| Zyklus 59                                          | 130                                                             | 82 (63,1)         | 47                         | 31 (66,0)         |
| Zyklus 60                                          | 104                                                             | 68 (65,4)         | 41                         | 24 (58,5)         |
| Zyklus 61                                          | 92                                                              | 60 (65,2)         | 35                         | 21 (60,0)         |
| Zyklus 62                                          | 84                                                              | 54 (64,3)         | 32                         | 16 (50,0)         |
| Zyklus 63                                          | 73                                                              | 46 (63,0)         | 28                         | 14 (50,0)         |
| Zyklus 64                                          | 64                                                              | 34 (53,1)         | 24                         | 10 (41,7)         |
| Zyklus 65                                          | 56                                                              | 28 (50,0)         | 18                         | 8 (44,4)          |
| Zyklus 66                                          | 45                                                              | 20 (44,4)         | 14                         | 5 (35,7)          |
| Zyklus 67                                          | 35                                                              | 15 (42,9)         | 12                         | 2 (16,7)          |
| Zyklus 68                                          | 29                                                              | 10 (34,5)         | 9                          | 1 (11,1)          |
| Zyklus 69                                          | 22                                                              | 6 (27,3)          | 8                          | 1 (12,5)          |
| Zyklus 70                                          | 12                                                              | 3 (25,0)          | 6                          | 1 (16,7)          |
| EOT                                                | 116                                                             | 81 (69,8)         | 131                        | 89 (67,9)         |
| FU                                                 | 108                                                             | 52 (48,1)         | 124                        | 44 (35,5)         |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Rücklaufquoten der zu erwartenden Fragebögen der ITT-Population |                   |                            |                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------|-------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Isa-VRd                                                         |                   | VRd                        |                   |
| Anzahl der Patienten in der Analyse-Population (N)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 265                                                             |                   | 181                        |                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Anzahl Fragebögen n/n (%)                                       |                   |                            |                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Erwartet <sup>a</sup><br>n                                      | Erhalten<br>n (%) | Erwartet <sup>a</sup><br>n | Erhalten<br>n (%) |
| Datenschnitt: 26.09.2023                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                 |                   |                            |                   |
| a: Fragebögen werden erwartet von allen Patienten der ITT-Population, die noch am Leben und unter Behandlung sind.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                 |                   |                            |                   |
| EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; EOT: End of Treatment; FU: Follow-up; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. |                                                                 |                   |                            |                   |
| Quelle: Sanofi 2024b                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                 |                   |                            |                   |

Für den EORTC QLQ-MY20 liegen die Rücklaufquoten basierend auf den zu erwartenden Fragebögen der ITT-Population zum Datenschnitt vom 26. September 2023 bis Zyklus 56 über 70 %. Zum Therapieende sind im Isa-VRd-Arm Ergebnisse von 69,8 % der Patienten der ITT-Population, für die ein Fragebogen erwartet wurde, und im VRd-Arm von 67,9 % der Patienten der ITT-Population, für die ein Fragebogen erwartet wurde, verfügbar (siehe Tabelle 4-44).

Ergebnisse zu den Rücklaufquoten des EORTC QLQ-MY20 basierend auf der Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ sind in Anhang 4-G dargestellt.

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

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Isa-VRd       |                                        | VRd           |                                        | Isa-VRd vs. VRd                                  |                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------|---------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b, d</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c, d</sup> |
| <b>IMROZ – Gesamtpopulation</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |               |                                        |               |                                        |                                                  |                                 |
| Krankheits-symptome                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 50/265 (18,9) | NE [64,3; NE]                          | 31/181 (17,1) | NE [65,5; NE]                          | 0,89 [0,57; 1,40] 0,6151                         | 0,6138                          |
| Behandlungs-bedingte unerwünschte Ereignisse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 54/265 (20,4) | NE [62,9; NE]                          | 40/181 (22,1) | NE [57,5; NE]                          | 0,74 [0,49; 1,12] 0,1531                         | 0,1522                          |
| <b>IMROZ – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |               |                                        |               |                                        |                                                  |                                 |
| Krankheits-symptome                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 36/196 (18,4) | NE [64,3; NE]                          | 26/136 (19,1) | 65,5 [59,8; NE]                        | 0,77 [0,46; 1,28] 0,3158                         | 0,3136                          |
| Behandlungs-bedingte unerwünschte Ereignisse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 39/196 (19,9) | 65,1 [62,3; NE]                        | 31/136 (22,8) | NE [56,3; NE]                          | 0,65 [0,40; 1,05] 0,0785                         | 0,0766                          |
| Datenschnitt: 26.09.2023, Analysepopulation: ITT-Population<br>a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer.<br>b: Berechnet mittels Cox-Regression, stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 70 Jahre vs. $\geq 70$ Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert).<br>c: Berechnet mittels Log-rank Test, stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 70 Jahre vs. $\geq 70$ Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert).<br>d: Fehlende Werte wurden mittels LOCF-Methode imputiert.<br>ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); R-ISS: Revised International Staging System; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.<br>Quelle: Sanofi 2024b |               |                                        |               |                                        |                                                  |                                 |

### Gesamtpopulation

In der Gesamtschau der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte der mittels EORTC QLQ-MY20 erhobenen Morbiditätsendpunkte zum Datenschnitt vom 26. September 2023 zeigt für die Gesamtpopulation keine Domäne einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen.

Das HR liegt für beide Domänen zugunsten von Isa-VRd gegenüber VRd.

Die nachfolgende Abbildung 4-52 und Abbildung 4-53 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für die erfassten Symptomskalen wieder.

### Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

In der Gesamtschau der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte der mittels EORTC QLQ-MY20 erhobenen Morbiditätsendpunkte zum Datenschnitt vom 26. September 2023 zeigt für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ keine Domäne einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen.

Das HR liegt für beide Domänen zugunsten von Isa-VRd gegenüber VRd.

Die nachfolgende Abbildung 4-54 und Abbildung 4-55 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für die erfassten Symptomskalen wieder.

### Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtpopulation

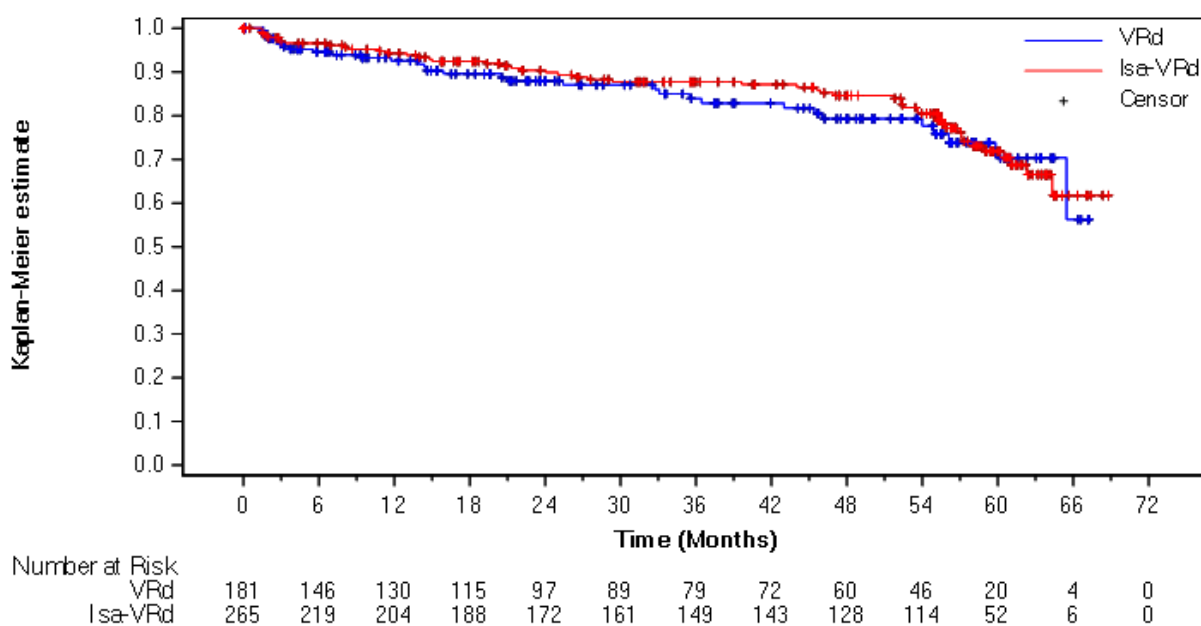


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Krankheitssymptome (ITT-Population) – Gesamtpopulation

EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.  
Quelle: Sanofi 2024b

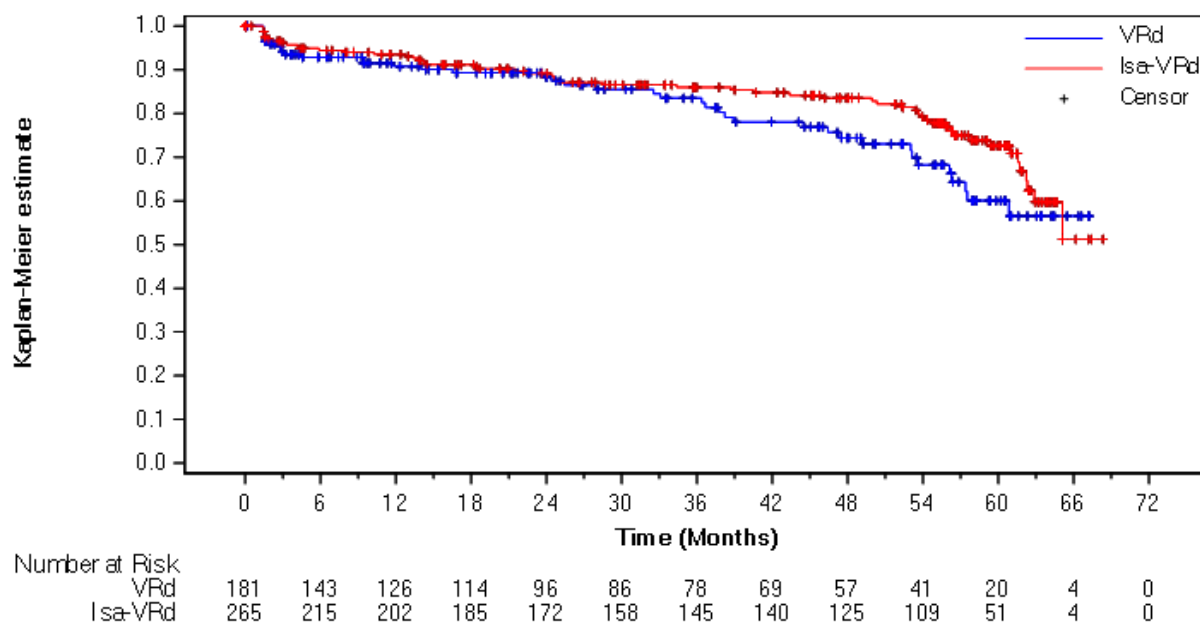


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (ITT-Population) – Gesamtpopulation

EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.  
Quelle: Sanofi 2024b

### Kaplan-Meier-Kurven für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

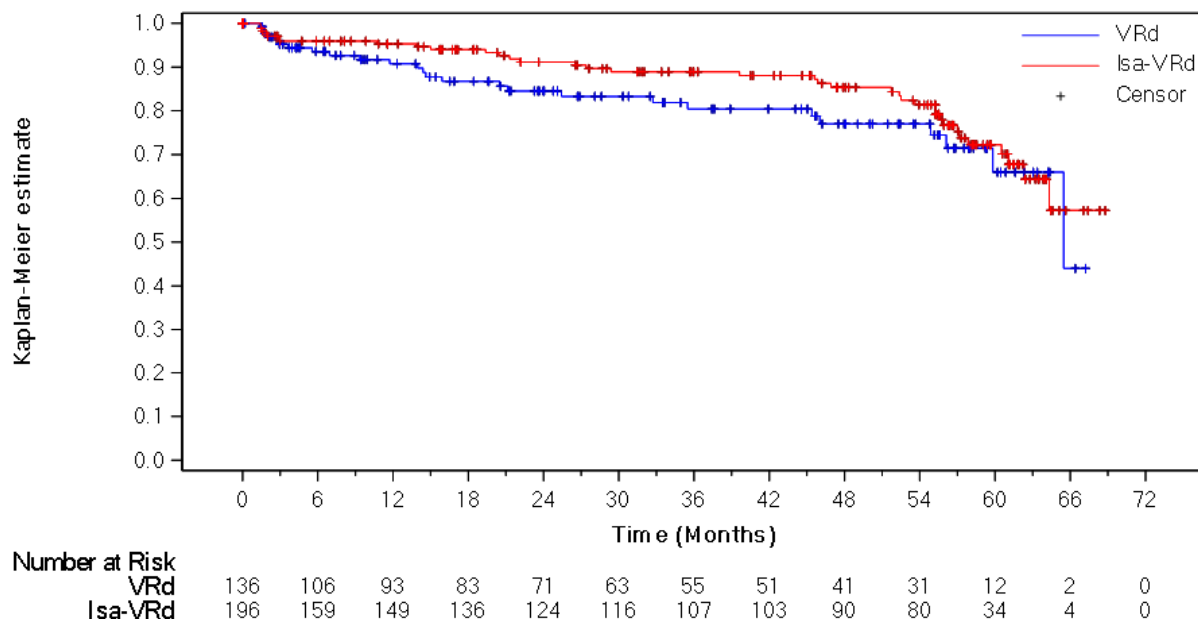


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Krankheitssymptome (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.  
Quelle: Sanofi 2024b

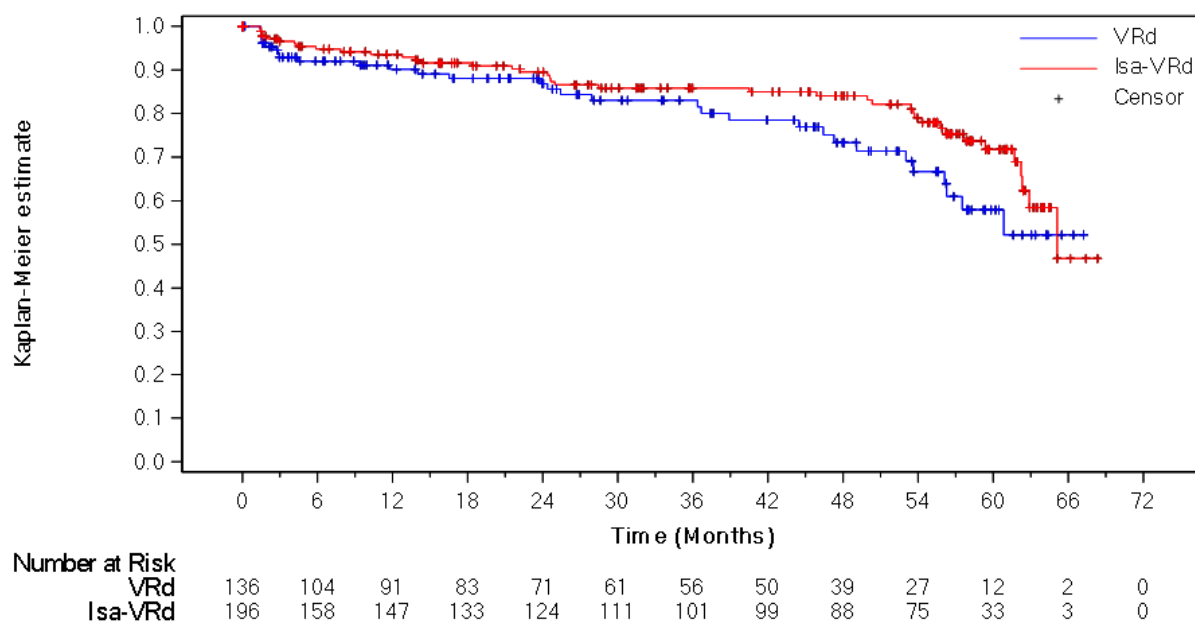


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.  
Quelle: Sanofi 2024b



Tabelle 4-46: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 (Krankheitssymptome und behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID  $\geq 10$  Punkte)

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Isa-VRd        |                                        | VRd            |                                        | Isa-VRd vs. VRd                                  |                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------|----------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | n/N (%)        | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)        | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b, d</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c, d</sup> |
| <b>IMROZ – Gesamtpopulation</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                |                                        |                |                                        |                                                  |                                 |
| Krankheits-symptome                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 146/265 (55,1) | 13,9 [9,5; 25,1]                       | 104/181 (57,5) | 12,3 [6,9; 22,3]                       | 0,95 [0,73; 1,22] 0,6622                         | 0,6636                          |
| Behandlungs-bedingte unerwünschte Ereignisse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 175/265 (66,0) | 5,6 [4,2; 6,9]                         | 129/180 (71,7) | 4,2 [2,9; 5,6]                         | 0,83 [0,66; 1,05] 0,1218                         | 0,1231                          |
| <b>IMROZ – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                |                                        |                |                                        |                                                  |                                 |
| Krankheits-symptome                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 111/196 (56,6) | 11,4 [7,4; 20,4]                       | 76/136 (55,9)  | 12,2 [6,1; 25,1]                       | 1,05 [0,78; 1,40] 0,7666                         | 0,7652                          |
| Behandlungs-bedingte unerwünschte Ereignisse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 128/196 (65,3) | 4,5 [4,1; 6,9]                         | 95/135 (70,4)  | 4,2 [2,9; 6,1]                         | 0,82 [0,62; 1,07] 0,1372                         | 0,1371                          |
| Datenschnitt: 26.09.2023, Analysepopulation: ITT-Population<br>a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer.<br>b: Berechnet mittels Cox-Regression, stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 70 Jahre vs. $\geq 70$ Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert).<br>c: Berechnet mittels Log-rank Test, stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 70 Jahre vs. $\geq 70$ Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert).<br>d: Fehlende Werte wurden mittels NRI-Methode imputiert.<br>ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); R-ISS: Revised International Staging System; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.<br>Quelle: Sanofi 2024b |                |                                        |                |                                        |                                                  |                                 |

### Gesamtpopulation

In der Gesamtschau der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte der mittels EORTC QLQ-MY20 erhobenen Morbiditätsendpunkte zum Datenschnitt vom 26. September 2023 zeigt für die Gesamtpopulation keine Domäne einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen.

Das HR liegt für beide Domänen zugunsten von Isa-VRd gegenüber VRd.

Die nachfolgende Abbildung 4-56 und Abbildung 4-57 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für die erfassten Symptomskalen wieder.

### Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

In der Gesamtschau der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte der mittels EORTC QLQ-MY20 erhobenen Morbiditätspunkte zum Datenschnitt vom 26. September 2023 zeigt für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ keine Domäne einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen.

Das HR liegt für die Domäne Krankheitssymptome zugunsten von VRd und für die Domäne Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse zugunsten von Isa-VRd.

Die nachfolgende Abbildung 4-58 und Abbildung 4-59 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für die erfassten Symptomskalen wieder.

### Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtpopulation

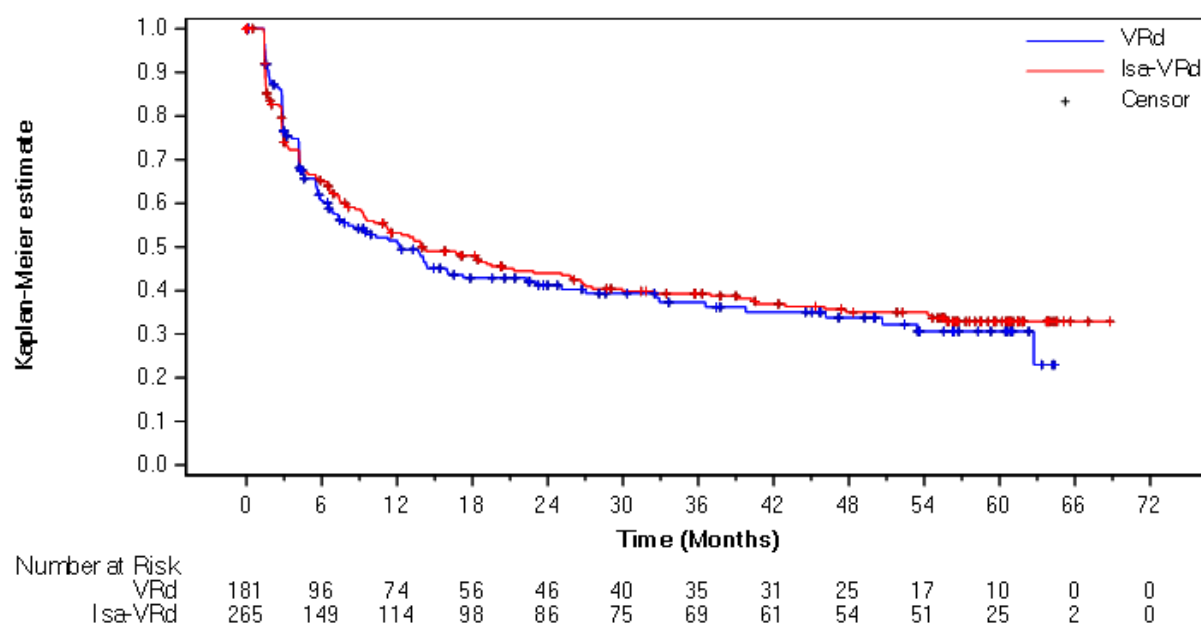


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Krankheitssymptome (ITT-Population) – Gesamtpopulation

EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.  
Quelle: Sanofi 2024b

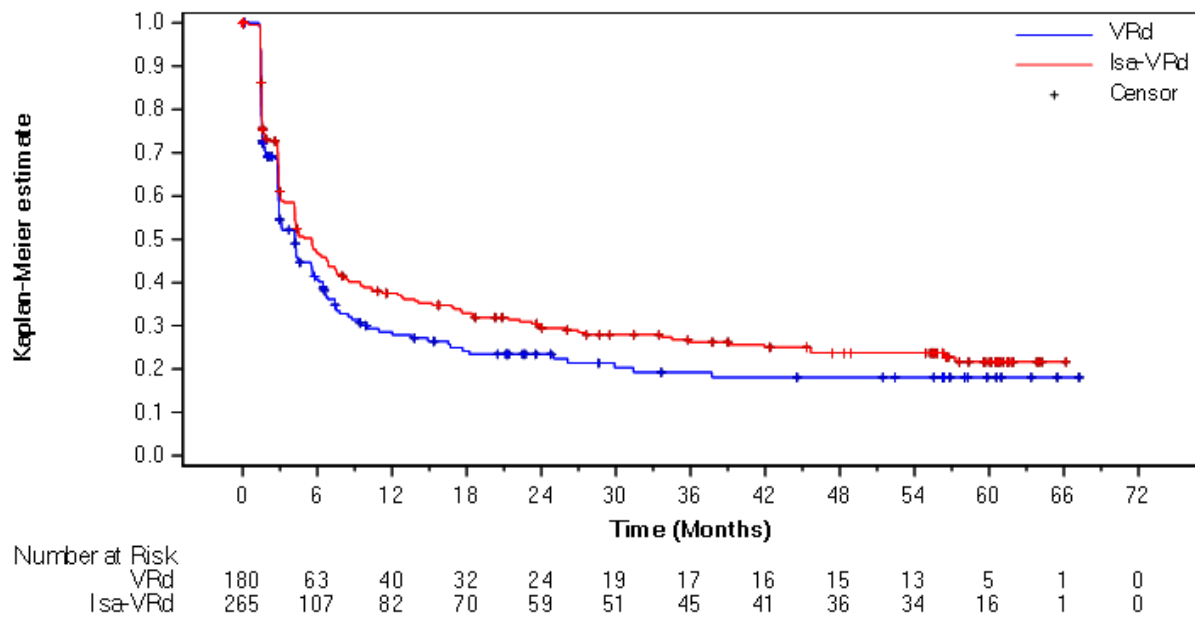


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (ITT-Population) – Gesamtpopulation

EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life

Questionnaire Myeloma Module 20; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und

Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

### Kaplan-Meier-Kurven für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

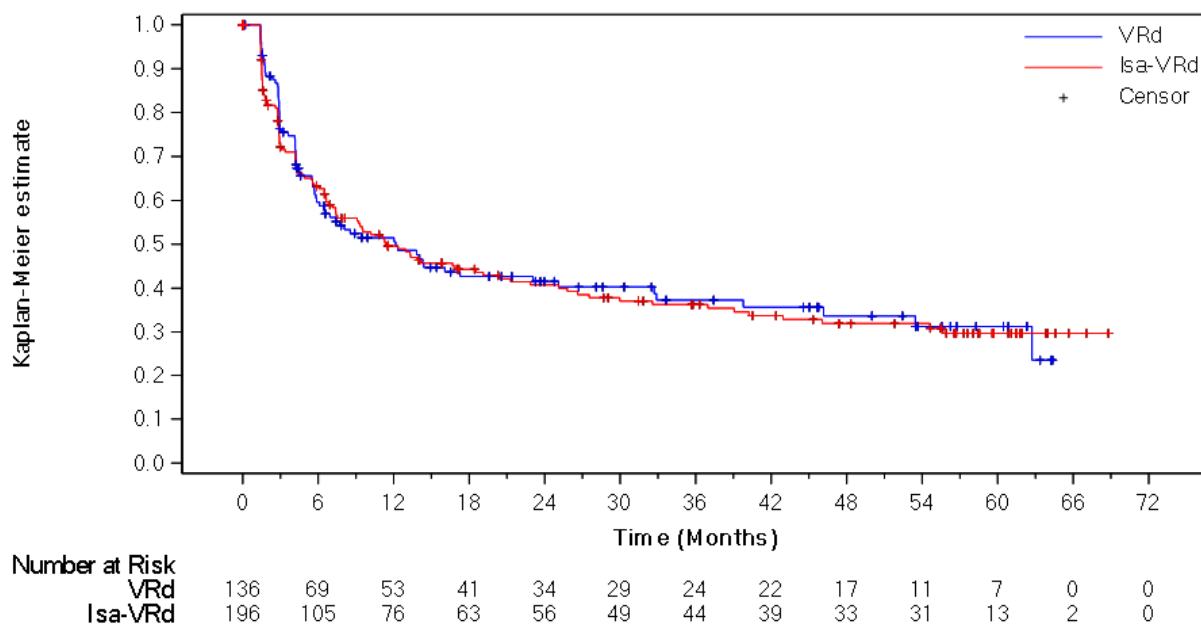


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Krankheitssymptome (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.  
Quelle: Sanofi 2024b

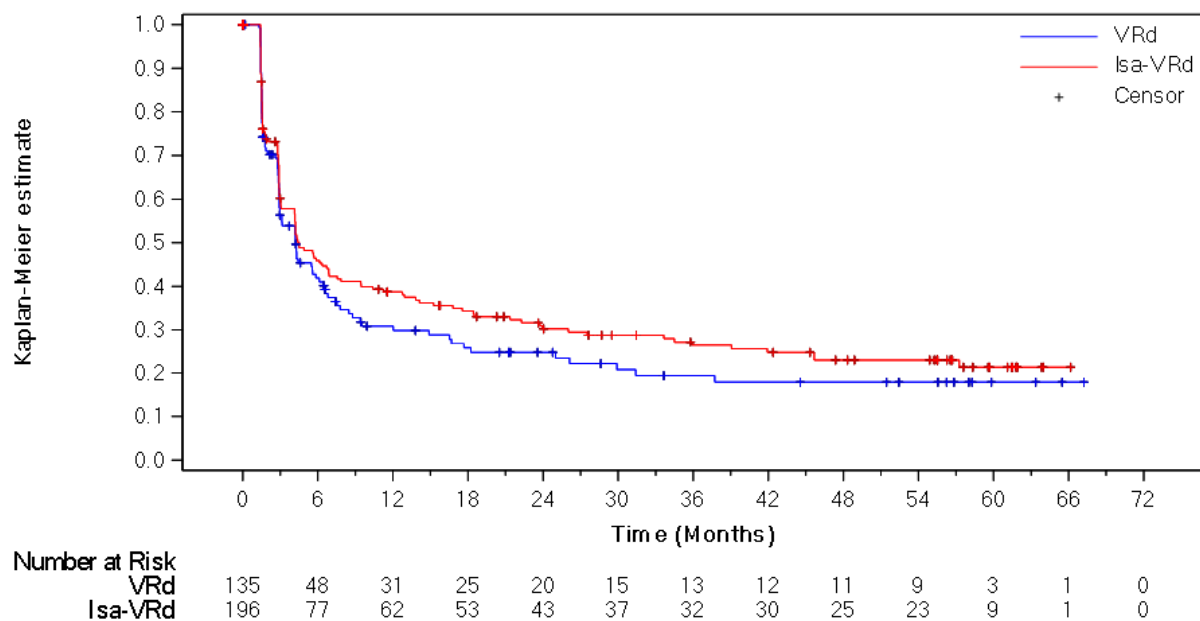


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Quelle: Sanofi 2024b

*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 (IMROZ) 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 übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen.

**4.3.1.3.1.2.6 EQ-5D VAS – RCT**

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von EQ-5D VAS

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IMROZ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p>Die EQ-5D VAS ist Teil der 5-Level-Version des EQ-5D (EQ-5D-5L) Fragebogens, der neben dieser VAS noch einen deskriptiven Teil (EQ-5D) umfasst.</p> <p>Beim EQ-5D VAS wird der Gesundheitszustand auf einer vertikalen visuellen Analogskala (0–100) 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 Fragebögen wurden jeweils zu Baseline und Tag 1 des jeweiligen Zyklus erhoben.</p> <p>Die VAS unter der Therapie ist operationalisiert als die Veränderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Todesfälle sind als Zensurierung in die Analyse eingegangen.</p> <p>Klinisch bedeutsame Veränderungen wurden im Rahmen von Ereigniszeitanalysen untersucht, bei denen die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um <math>\geq 15</math> Punkte (MCID) und die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um <math>\geq 15</math> Punkte gegenüber Studienbeginn ermittelt wurden. Patienten mit einer ersten Verschlechterung um <math>\geq 15</math> Punkte zum letzten Erhebungszeitpunkt wurden für die Analyse der dauerhaften Verschlechterung als Nicht-Responder gewertet.</p> <p>Für die Analysen wurde der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) durch eine Cox-Regression, stratifiziert nach Alter (<math>&lt; 70</math> Jahre; <math>\geq 70</math> Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II; III oder nicht klassifiziert), geschätzt. Zusätzlich wurde der zweiseitige p-Wert basierend auf dem stratifizierten Cox-Regressionsmodell sowie der zweiseitige p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-rank Test dargestellt. Neben Anzahl der Patienten mit klinisch bedeutsamer Veränderung bzw. der zensierten Patienten wurden die mediane Dauer bis zur ersten und bis zur dauerhaften Verschlechterung um <math>\geq 15</math> Punkte, einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt.</p> <p>Für die erste Verschlechterung um <math>\geq 15</math> Punkte wurden fehlende Werte mittels NRI imputiert. Für die dauerhafte Verschlechterung um <math>\geq 15</math> Punkte wurden fehlende Werte mittels LOCF imputiert.</p> <p>Zusätzlich wurde eine ANCOVA-Analyse für jeden Erhebungszeitpunkt durchgeführt mit dem Wert Change-from-Baseline als Zielvariable und den Faktoren Baseline-Wert, Behandlung sowie Alter und R-ISS-Stadium (Stratifizierungsfaktoren nach IRT). Es wurden MW (SD), LS-MW (SE) und LS-MWD mit 95 %-KI und p-Wert sowie Hedges'g mit 95 %-KI bestimmt. Fehlende Werte wurden mittels LOCF-Imputation ergänzt. Diese Sensitivitätsanalyse ist in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Die Analysen beruhen auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt, sowohl für die Gesamtpopulation als auch die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ (operationalisiert als Patienten <math>&lt; 65</math> Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, Patienten 65 – 69 Jahre mit ECOG-PS = 2 sowie Patienten <math>\geq 70</math> Jahre), und dem Datenschnitt zum 26.09.2023.</p> |
| <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance); ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensions 5 Level; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS-MW: Kleinste-Quadrat-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrat-Mittelwertdifferenz (Least-Squares Mean Difference); MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MW: Mittelwert; NRI: Non-Responder Imputation; SE: Standardfehler (Standard Error); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); R-ISS: Revised International Staging System; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

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

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                 | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| IMROZ                                                                                                                                                  | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | hoch                          |
| EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial). |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die folgenden Kriterien weisen auf ein niedriges Verzerrungspotenzial des Endpunktes EQ-5D VAS hin:

- 1) Die Analyse erfolgte auf Basis des ITT-Prinzips.
- 2) Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist auszuschließen. Dementgegen steht 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.

Da aufgrund des offenen Studiendesigns eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Kenntnis der Behandlungszugehörigkeit nicht auszuschließen ist, ergibt sich hieraus jedoch insgesamt 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.*

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt EQ-5D VAS beträgt für die ITT-Population zum Datenschnitt vom 26. September 2023 im Isa-VRd-Arm 54,77 Monate und im VRd-Arm 33,02 Monate. Für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ beträgt die mediane Beobachtungsdauer im Isa-VRd-Arm 52,27 Monate und im VRd-Arm 28,58 Monate.

Tabelle 4-49: Rücklaufquote der EQ-5D VAS für die zu erwartenden Fragebögen der ITT-Population

| Endpunkt                                           | Rücklaufquoten der zu erwartenden Fragebögen der ITT-Population |                   |                            |                   |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------|-------------------|
|                                                    | Isa-VRd                                                         |                   | VRd                        |                   |
| Anzahl der Patienten in der Analyse-Population (N) | 265                                                             |                   | 181                        |                   |
|                                                    | Anzahl Fragebögen n/n (%)                                       |                   |                            |                   |
|                                                    | Erwartet <sup>a</sup><br>n                                      | Erhalten<br>n (%) | Erwartet <sup>a</sup><br>n | Erhalten<br>n (%) |
| Baseline                                           | 265                                                             | 241 (90,9)        | 181                        | 171 (94,5)        |
| Zyklus 2                                           | 253                                                             | 236 (93,3)        | 174                        | 158 (90,8)        |
| Zyklus 3                                           | 249                                                             | 229 (92,0)        | 171                        | 158 (92,4)        |
| Zyklus 4                                           | 243                                                             | 232 (95,5)        | 159                        | 145 (91,2)        |
| Zyklus 5                                           | 240                                                             | 227 (94,6)        | 152                        | 145 (95,4)        |
| Zyklus 6                                           | 238                                                             | 231 (97,1)        | 152                        | 144 (94,7)        |
| Zyklus 7                                           | 235                                                             | 222 (94,5)        | 149                        | 142 (95,3)        |
| Zyklus 8                                           | 234                                                             | 223 (95,3)        | 147                        | 142 (96,6)        |
| Zyklus 9                                           | 233                                                             | 216 (92,7)        | 145                        | 134 (92,4)        |
| Zyklus 10                                          | 231                                                             | 219 (94,8)        | 140                        | 135 (96,4)        |
| Zyklus 11                                          | 226                                                             | 219 (96,9)        | 137                        | 130 (94,9)        |
| Zyklus 12                                          | 225                                                             | 209 (92,9)        | 137                        | 126 (92,0)        |
| Zyklus 13                                          | 224                                                             | 207 (92,4)        | 137                        | 122 (89,1)        |
| Zyklus 14                                          | 222                                                             | 199 (89,6)        | 133                        | 120 (90,2)        |
| Zyklus 15                                          | 220                                                             | 190 (86,4)        | 132                        | 113 (85,6)        |
| Zyklus 16                                          | 213                                                             | 187 (87,8)        | 125                        | 107 (85,6)        |
| Zyklus 17                                          | 212                                                             | 189 (89,2)        | 124                        | 108 (87,1)        |
| Zyklus 18                                          | 211                                                             | 188 (89,1)        | 123                        | 104 (84,6)        |
| Zyklus 19                                          | 210                                                             | 181 (86,2)        | 121                        | 98 (81,0)         |
| Zyklus 20                                          | 207                                                             | 188 (90,8)        | 118                        | 94 (79,7)         |



| Endpunkt                                           | Rücklaufquoten der zu erwartenden Fragebögen der ITT-Population |                   |                            |                   |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------|-------------------|
|                                                    | Isa-VRd                                                         |                   | VRd                        |                   |
| Anzahl der Patienten in der Analyse-Population (N) | 265                                                             |                   | 181                        |                   |
|                                                    | Anzahl Fragebögen n/n (%)                                       |                   |                            |                   |
|                                                    | Erwartet <sup>a</sup><br>n                                      | Erhalten<br>n (%) | Erwartet <sup>a</sup><br>n | Erhalten<br>n (%) |
| Zyklus 21                                          | 199                                                             | 187 (94,0)        | 114                        | 89 (78,1)         |
| Zyklus 22                                          | 199                                                             | 188 (94,5)        | 112                        | 91 (81,3)         |
| Zyklus 23                                          | 198                                                             | 180 (90,9)        | 110                        | 89 (80,9)         |
| Zyklus 24                                          | 197                                                             | 179 (90,9)        | 109                        | 93 (85,3)         |
| Zyklus 25                                          | 197                                                             | 179 (90,9)        | 106                        | 85 (80,2)         |
| Zyklus 26                                          | 191                                                             | 181 (94,8)        | 100                        | 87 (87,0)         |
| Zyklus 27                                          | 189                                                             | 173 (91,5)        | 99                         | 88 (88,9)         |
| Zyklus 28                                          | 189                                                             | 177 (93,7)        | 98                         | 84 (85,7)         |
| Zyklus 29                                          | 186                                                             | 173 (93,0)        | 97                         | 84 (86,6)         |
| Zyklus 30                                          | 184                                                             | 171 (92,9)        | 95                         | 84 (88,4)         |
| Zyklus 31                                          | 181                                                             | 169 (93,4)        | 92                         | 85 (92,4)         |
| Zyklus 32                                          | 180                                                             | 164 (91,1)        | 91                         | 82 (90,1)         |
| Zyklus 33                                          | 176                                                             | 163 (92,6)        | 90                         | 74 (82,2)         |
| Zyklus 34                                          | 172                                                             | 161 (93,6)        | 89                         | 79 (88,8)         |
| Zyklus 35                                          | 170                                                             | 161 (94,7)        | 88                         | 75 (85,2)         |
| Zyklus 36                                          | 168                                                             | 157 (93,5)        | 86                         | 75 (87,2)         |
| Zyklus 37                                          | 164                                                             | 153 (93,3)        | 84                         | 70 (83,3)         |
| Zyklus 38                                          | 164                                                             | 151 (92,1)        | 83                         | 72 (86,7)         |
| Zyklus 39                                          | 162                                                             | 151 (93,2)        | 80                         | 71 (88,8)         |
| Zyklus 40                                          | 162                                                             | 150 (92,6)        | 80                         | 72 (90,0)         |
| Zyklus 41                                          | 160                                                             | 152 (95,0)        | 77                         | 68 (88,3)         |
| Zyklus 42                                          | 157                                                             | 146 (93,0)        | 76                         | 65 (85,5)         |
| Zyklus 43                                          | 157                                                             | 148 (94,3)        | 74                         | 66 (89,2)         |
| Zyklus 44                                          | 156                                                             | 144 (92,3)        | 73                         | 67 (91,8)         |
| Zyklus 45                                          | 154                                                             | 143 (92,9)        | 73                         | 68 (93,2)         |
| Zyklus 46                                          | 153                                                             | 140 (91,5)        | 73                         | 65 (89,0)         |
| Zyklus 47                                          | 152                                                             | 136 (89,5)        | 72                         | 64 (88,9)         |
| Zyklus 48                                          | 150                                                             | 138 (92,0)        | 70                         | 56 (80,0)         |
| Zyklus 49                                          | 148                                                             | 132 (89,2)        | 66                         | 56 (84,8)         |
| Zyklus 50                                          | 145                                                             | 129 (89,0)        | 63                         | 56 (88,9)         |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Rücklaufquoten der zu erwartenden Fragebögen der ITT-Population |                   |                            |                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------|-------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Isa-VRd                                                         |                   | VRd                        |                   |
| Anzahl der Patienten in der Analyse-Population (N)                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 265                                                             |                   | 181                        |                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Anzahl Fragebögen n/n (%)                                       |                   |                            |                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Erwartet <sup>a</sup><br>n                                      | Erhalten<br>n (%) | Erwartet <sup>a</sup><br>n | Erhalten<br>n (%) |
| Zyklus 51                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 144                                                             | 130 (90,3)        | 61                         | 51 (83,6)         |
| Zyklus 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 141                                                             | 123 (87,2)        | 58                         | 48 (82,8)         |
| Zyklus 53                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 141                                                             | 125 (88,7)        | 56                         | 42 (75,0)         |
| Zyklus 54                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 140                                                             | 119 (85,0)        | 54                         | 40 (74,1)         |
| Zyklus 55                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 141                                                             | 113 (80,1)        | 54                         | 39 (72,2)         |
| Zyklus 56                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 138                                                             | 106 (76,8)        | 52                         | 38 (73,1)         |
| Zyklus 57                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 135                                                             | 98 (72,6)         | 51                         | 34 (66,7)         |
| Zyklus 58                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 132                                                             | 90 (68,2)         | 50                         | 31 (62,0)         |
| Zyklus 59                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 130                                                             | 82 (63,1)         | 47                         | 31 (66,0)         |
| Zyklus 60                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 104                                                             | 68 (65,4)         | 41                         | 24 (58,5)         |
| Zyklus 61                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 92                                                              | 60 (65,2)         | 35                         | 20 (57,1)         |
| Zyklus 62                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 84                                                              | 54 (64,3)         | 32                         | 15 (46,9)         |
| Zyklus 63                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 73                                                              | 46 (63,0)         | 28                         | 14 (50,0)         |
| Zyklus 64                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 64                                                              | 34 (53,1)         | 24                         | 10 (41,7)         |
| Zyklus 65                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 56                                                              | 28 (50,0)         | 18                         | 8 (44,4)          |
| Zyklus 66                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 45                                                              | 20 (44,4)         | 14                         | 5 (35,7)          |
| Zyklus 67                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 35                                                              | 15 (42,9)         | 12                         | 2 (16,7)          |
| Zyklus 68                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 29                                                              | 10 (34,5)         | 9                          | 1 (11,1)          |
| Zyklus 69                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 22                                                              | 6 (27,3)          | 8                          | 1 (12,5)          |
| Zyklus 70                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 12                                                              | 3 (25,0)          | 6                          | 1 (16,7)          |
| EOT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 116                                                             | 81 (69,8)         | 131                        | 89 (67,9)         |
| FU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 108                                                             | 51 (47,2)         | 124                        | 44 (35,5)         |
| Datenschnitt: 26.09.2023                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                 |                   |                            |                   |
| a: Fragebögen werden erwartet von allen Patienten der ITT-Population, die noch am Leben und unter Behandlung sind.                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                 |                   |                            |                   |
| EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; EOT: End of Treatment; FU: Follow-up; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. |                                                                 |                   |                            |                   |
| Quelle: Sanofi 2024b                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                 |                   |                            |                   |

Für die EQ-5D VAS liegen die Rücklaufquoten basierend auf den zu erwartenden Fragebögen der ITT-Population zum Datenschnitt am 26. September 2023 bis Zyklus 56 über 70 %. Zum Therapieende sind im Isa-VRd-Arm Ergebnisse von 69,8 % der Patienten der ITT-Population, für die ein Fragebogen erwartet wurde, und im VRd-Arm von 67,9 % der Patienten der ITT-Population, für die ein Fragebogen erwartet wurde, verfügbar (siehe Tabelle 4-49).

Ergebnisse zu den Rücklaufquoten der EQ-5D VAS basierend auf der Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID  $\geq$  15 Punkte)

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Isa-VRd       |                                        | VRd           |                                        | Isa-VRd vs. VRd                                  |                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------|---------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b, d</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c, d</sup> |
| <b>IMROZ – Gesamtpopulation</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |               |                                        |               |                                        |                                                  |                                 |
| EQ-5D VAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 38/265 (14,3) | NE [67,1; NE]                          | 33/181 (18,2) | NE [NE; NE]                            | 0,61 [0,38; 0,98] 0,0419                         | 0,0400                          |
| <b>IMROZ – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |               |                                        |               |                                        |                                                  |                                 |
| EQ-5D VAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 26/196 (13,3) | 67,1 [67,1; NE]                        | 24/136 (17,6) | NE [61,0; NE]                          | 0,57 [0,32; 1,00] 0,0493                         | 0,0465                          |
| Datenschnitt: 26.09.2023, Analysepopulation: ITT-Population.<br>a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer.<br>b: Berechnet mittels Cox-Regression, stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 70 Jahre vs. $\geq$ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert).<br>c: Berechnet mittels Log-rank, Test stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 70 Jahre vs. $\geq$ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert).<br>d: Fehlende Werte wurden mittels LOCF-Methode imputiert.<br>ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); R-ISS: Revised International Staging System; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.<br>Quelle: Sanofi 2024b |               |                                        |               |                                        |                                                  |                                 |

### Gesamtpopulation

Die Analyse des mittels EQ-5D VAS erhobenen Gesundheitszustandes (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq$  15 Punkte, Datenschnitt: 26. September 2023) zeigt für die Gesamtpopulation einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Der Median wurde für beide Arme der Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht (siehe Tabelle 4-50). Basierend auf dem Cox-Modell zeigt sich für Isa-VRd

im Vergleich zu VRd eine geschätzte Risikoreduktion von 39 % (HR = 0,61; 95 %-KI [0,38; 0,98]) und somit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für den Gesundheitszustand zugunsten von Isa-VRd.

Die nachfolgende Abbildung 4-60 gibt die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EQ-5D VAS wieder.

#### Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

Die Analyse des mittels EQ-5D VAS erhobenen Gesundheitszustandes (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte, Datenschnitt: 26. September 2023) zeigt für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ ebenfalls einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Der Median beträgt im Isa-VRd-Arm 67,1 Monate, wurde im VRd-Arm aber noch nicht erreicht (siehe Tabelle 4-50). Basierend auf dem Cox-Modell zeigt sich für Isa-VRd im Vergleich zu VRd eine geschätzte Risikoreduktion von 43 % (HR = 0,57; 95 %-KI [0,32; 1,00]) und somit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für den Gesundheitszustand zugunsten von Isa-VRd.

Die nachfolgende Abbildung 4-61 gibt die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EQ-5D VAS wieder.

#### Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtpopulation

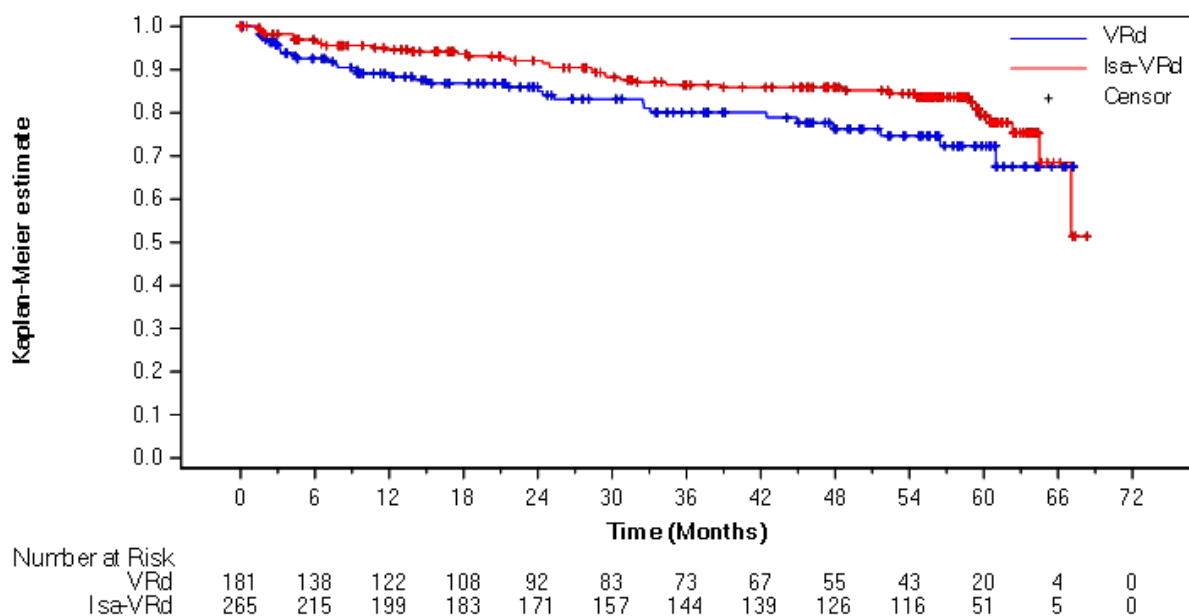


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS (ITT-Population) – Gesamtpopulation

EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

### Kaplan-Meier-Kurven für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

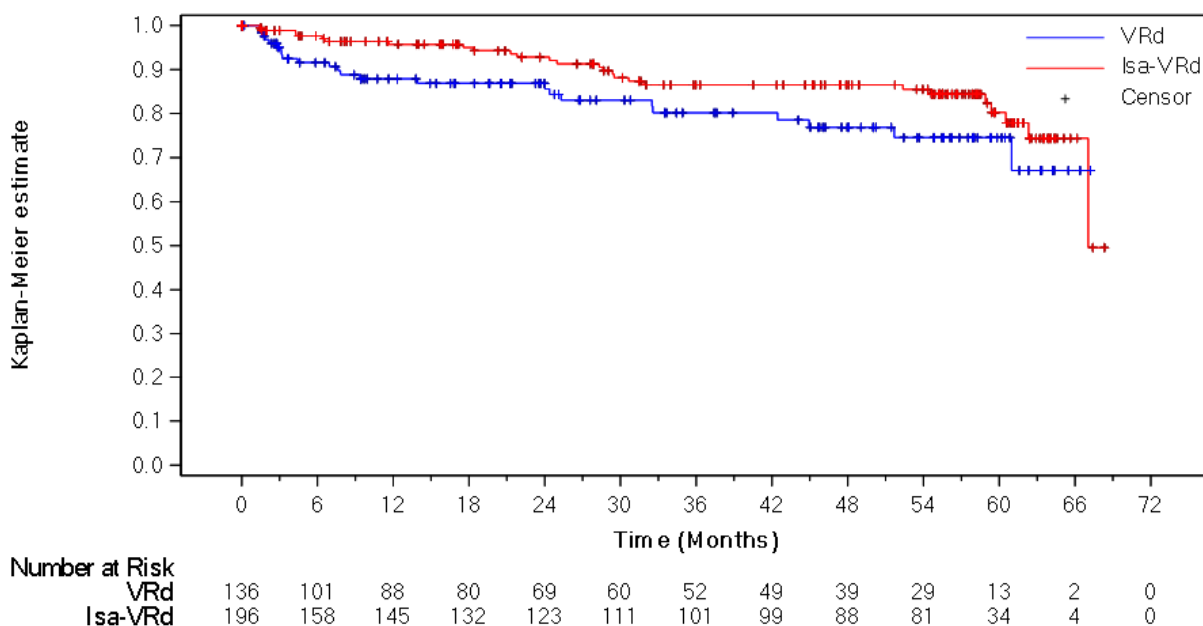


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID  $\geq 15$  Punkte)

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Isa-VRd        |                                        | VRd            |                                        | Isa-VRd vs. VRd                                  |                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------|----------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | n/N (%)        | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)        | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b, d</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c, d</sup> |
| <b>IMROZ – Gesamtpopulation</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                |                                        |                |                                        |                                                  |                                 |
| EQ-5D VAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 133/265 (50,2) | 19,4 [11,3; 38,7]                      | 103/181 (56,9) | 7,6 [5,6; 26,2]                        | 0,77 [0,60; 1,00] 0,0490                         | 0,0491                          |
| <b>IMROZ – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                |                                        |                |                                        |                                                  |                                 |
| EQ-5D VAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 97/196 (49,5)  | 17,0 [8,5; 38,2]                       | 75/136 (55,1)  | 7,1 [4,7; 27,3]                        | 0,78 [0,57; 1,05] 0,1044                         | 0,1041                          |
| Datenschnitt: 26.09.2023, Analysepopulation: ITT-Population<br>a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer.<br>b: Berechnet mittels Cox-Regression, stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 70 Jahre vs. $\geq 70$ Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert).<br>c: Berechnet mittels Log-rank Test, stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 70 Jahre vs. $\geq 70$ Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert).<br>d: Fehlende Werte wurden mittels NRI-Methode imputiert.<br>ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); R-ISS: Revised International Staging System; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.<br>Quelle: Sanofi 2024b |                |                                        |                |                                        |                                                  |                                 |

### Gesamtpopulation

Die Analyse des mittels EQ-5D VAS erhobenen Gesundheitszustandes (Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte, Datenschnitt: 26. September 2023) zeigt für die Gesamtpopulation einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Der Median beträgt im Isa-VRd-Arm 19,4 Monate und im VRd-Arm 7,6 Monate (siehe Tabelle 4-51). Basierend auf dem Cox-Modell zeigt sich für Isa-VRd im Vergleich zu VRd eine geschätzte Risikoreduktion von 23 % (HR = 0,77; 95 %-KI [0,60; 1,00]) und ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für den Gesundheitszustand zugunsten von Isa-VRd.

Die nachfolgende Abbildung 4-62 gibt die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EQ-5D VAS wieder.

### Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

Die Analyse des mittels EQ-5D VAS erhobenen Gesundheitszustandes (Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte, Datenschnitt: 26. September 2023) zeigt für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen. Das HR liegt jedoch zugunsten von Isa-VRd gegenüber VRd.

Die nachfolgende Abbildung 4-63 gibt die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EQ-5D VAS wieder.

### Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtpopulation

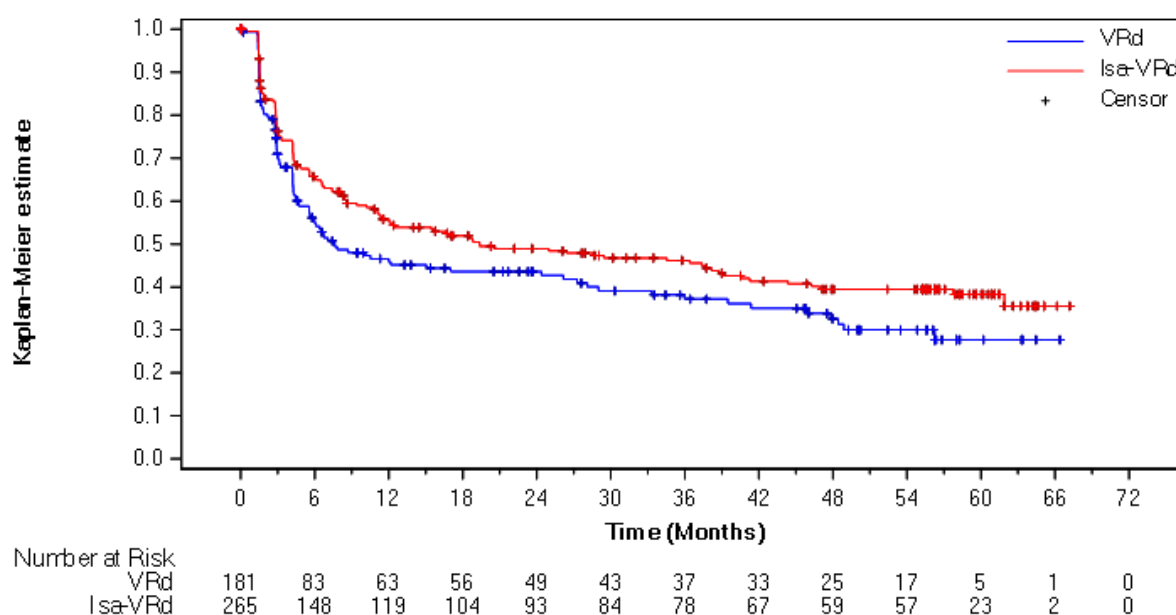


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS (ITT-Population) – Gesamtpopulation

EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

### Kaplan-Meier-Kurven für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

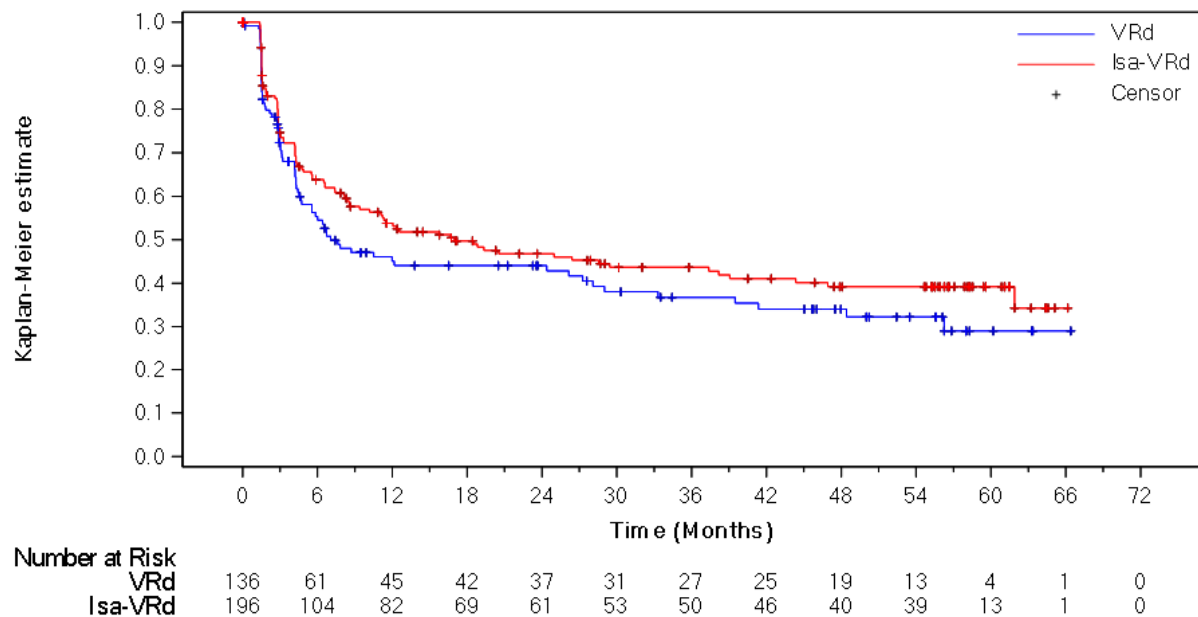


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

*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 (IMROZ) 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 übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen.



#### 4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

##### 4.3.1.3.1.3.1 EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitszustand) – RCT

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitszustand)

| Studie | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IMROZ  | <p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein Fragebogen zur Messung von Symptomen und Lebensqualität bei Krebserkrankungen und besteht aus 30 Einzelfragen, aus denen 15 Skalen abgeleitet werden. Der Fragebogen beinhaltet 3 Multi-Item Symptomskalen (Erschöpfung/Fatigue, Schmerzen, Übelkeit/Erbrechen) und 6 Einzel-Item Symptomskalen (Dyspnoe, Appetitverlust, Schlafstörungen, Diarrhö, finanzielle Schwierigkeiten, Obstipation). Zur Erhebung der Lebensqualität enthält der EORTC QLQ-C30 5 Funktionsskalen (Physisches, Kognitives und Emotionales Empfinden, Rollenfunktion, Soziale Funktion) und eine Skala für den globalen Gesundheitszustand.</p> <p><b>Domäne EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitszustand</b></p> <p>Die Fragen bezüglich der Funktionsskalen werden je nach Übereinstimmung jeweils mit Punktwerten von 14 und die Fragen zum globalen Gesundheitszustand von 1–7 bewertet. Bei der Auswertung werden die aufsummierten Punktwerte der einzelnen Fragen auf eine Skala von 0–100 übersetzt. Bei den Funktionsskalen und der Skala für den globalen Gesundheitszustand bedeutet ein höherer Punktwert gegenüber dem Vergleichszeitpunkt eine Verbesserung und ein niedrigerer Punktwert gegenüber dem Vergleichszeitpunkt eine Verschlechterung des Patientenempfindens. Die Fragebögen wurden jeweils zu Baseline und Tag 1 des jeweiligen Zyklus erhoben.</p> <p>Die EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen unter der Therapie sind operationalisiert als die Veränderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Todesfälle sind als Zensurierung in die Analyse eingegangen.</p> <p>Klinisch bedeutsame Veränderungen wurden im Rahmen von Ereigniszeitanalysen untersucht, bei denen die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte und die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte gegenüber Studienbeginn (MCID) ermittelt wurde. Patienten mit einer ersten Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte zum letzten Erhebungszeitpunkt wurden für die Analyse der dauerhaften Verschlechterung als Nicht-Responder gewertet.</p> <p>Für die Analysen wurde der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) durch eine Cox-Regression, stratifiziert nach Alter (<math>&lt; 70</math> Jahre; <math>\geq 70</math> Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II; III oder nicht klassifiziert), geschätzt. Zusätzlich wurde der zweiseitige p-Wert basierend auf dem stratifizierten Cox-Regressionsmodell sowie der zweiseitige p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-rank Test dargestellt. Neben Anzahl der Patienten mit klinisch bedeutsamer Veränderung wurde die mediane Dauer bis zur ersten und bis zur dauerhaften Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte, einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt.</p> <p>Für die erste Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte wurden fehlende Werte mittels NRI imputiert. Für die dauerhafte Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte wurden fehlende Werte mittels LOCF imputiert.</p> <p>Zusätzlich wurde eine ANCOVA-Analyse für jeden Erhebungszeitpunkt durchgeführt mit dem Wert Change-from-Baseline als Zielvariable und den Faktoren Baseline-Wert, Behandlung sowie Alter und R-ISS-Stadium (Stratifizierungsfaktoren nach IRT). Es wurden MW (SD), LS-MW (SE) und LS-MWD mit 95 %-KI und p-Wert sowie Hedges'g mit 95 %-KI bestimmt.</p> |

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>Fehlende Werte wurden mittels LOCF-Imputation ergänzt. Diese Sensitivitätsanalyse ist in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Die Analysen beruhen auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt, sowohl für die Gesamtpopulation als auch die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ (operationalisiert als Patienten &lt; 65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, Patienten 65 – 69 Jahre mit ECOG-PS = 2 sowie Patienten <math>\geq 70</math> Jahre), und dem Datenschnitt zum 26.09.2023.</p> |
| <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance); ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (Least-Squares Mean Difference); MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MW: Mittelwert; NRI: Non-Responder Imputation; SE: Standardfehler (Standard Error); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); R-ISS: Revised International Staging System.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

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

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

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitszustand) 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 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| IMROZ                                                                                                                                                                                                            | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | hoch                          |
| EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial). |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

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

- 1) Die Analyse erfolgte auf Basis des ITT-Prinzips.

- 2) Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist auszuschließen. Dementgegen steht 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.

Da aufgrund des offenen Studiendesigns eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Kenntnis der Behandlungszugehörigkeit nicht auszuschließen ist, ergibt sich hieraus jedoch insgesamt ein hohes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen).

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

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) beträgt für die ITT-Population zum Datenschnitt vom 26. September 2023 im Isa-VRd-Arm 54,77 Monate und im VRd-Arm 33,02 Monate. Für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ beträgt die mediane Beobachtungsdauer im Isa-VRd-Arm 52,27 Monate und im VRd-Arm 28,58 Monate.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID  $\geq 10$  Punkte)

| Endpunkt                        | Isa-VRd       |                                        | VRd           |                                        | Isa-VRd vs. VRd                                  |                                 |
|---------------------------------|---------------|----------------------------------------|---------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                 | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b, d</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c, d</sup> |
| <b>IMROZ – Gesamtpopulation</b> |               |                                        |               |                                        |                                                  |                                 |
| Globaler Gesundheitszustand     | 45/265 (17,0) | NE [NE; NE]                            | 38/181 (21,0) | NE [61,0; NE]                          | 0,66 [0,43; 1,02] 0,0639                         | 0,0620                          |
| Physisches Empfinden            | 56/265 (21,1) | NE [63,9; NE]                          | 46/181 (25,4) | 63,1 [56,8; NE]                        | 0,62 [0,41; 0,91] 0,0156                         | 0,0147                          |
| Rollenfunktion                  | 59/265 (22,3) | 63,9 [61,4; NE]                        | 43/181 (23,8) | 66,4 [59,0; NE]                        | 0,74 [0,49; 1,09] 0,1274                         | 0,1259                          |
| Kognitives Empfinden            | 80/265 (30,2) | 61,6 [59,6; NE]                        | 52/181 (28,7) | 61,4 [55,7; NE]                        | 0,83 [0,58; 1,18] 0,3002                         | 0,2999                          |
| Emotionales Empfinden           | 36/265 (13,6) | NE [64,8; NE]                          | 32/181 (17,7) | NE [NE; NE]                            | 0,59 [0,36; 0,95] 0,0303                         | 0,0285                          |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Isa-VRd       |                                        | VRd           |                                        | Isa-VRd vs. VRd                                  |                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------|---------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b, d</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c, d</sup> |
| Soziale Funktion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 63/265 (23,8) | 67,9 [62,4; NE]                        | 45/181 (24,9) | 62,4 [60,1; NE]                        | 0,73 [0,50; 1,08] 0,1174                         | 0,1160                          |
| <b>IMROZ – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |               |                                        |               |                                        |                                                  |                                 |
| Globaler Gesundheitszustand                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 33/196 (16,8) | NE [64,0; NE]                          | 31/136 (22,8) | NE [56,7; NE]                          | 0,59 [0,36; 0,96] 0,0337                         | 0,0317                          |
| Physisches Empfinden                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 41/196 (20,9) | NE [63,4; NE]                          | 40/136 (29,4) | 59,6 [52,9; NE]                        | 0,49 [0,31; 0,76] 0,0015                         | 0,0012                          |
| Rollenfunktion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 43/196 (21,9) | 63,9 [60,6; NE]                        | 34/136 (25,0) | 66,4 [54,9; NE]                        | 0,67 [0,42; 1,05] 0,0802                         | 0,0784                          |
| Kognitives Empfinden                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 58/196 (29,6) | 61,0 [58,3; NE]                        | 40/136 (29,4) | 58,9 [53,5; NE]                        | 0,79 [0,53; 1,19] 0,2637                         | 0,2631                          |
| Emotionales Empfinden                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 27/196 (13,8) | NE [64,8; NE]                          | 25/136 (18,4) | NE [NE; NE]                            | 0,53 [0,30; 0,92] 0,0234                         | 0,0213                          |
| Soziale Funktion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 49/196 (25,0) | 63,4 [61,0; NE]                        | 33/136 (24,3) | 62,4 [58,9; NE]                        | 0,76 [0,49; 1,20] 0,2426                         | 0,2413                          |
| <p>Datenschnitt: 26.09.2023, Analysepopulation: ITT-Population</p> <p>a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer.</p> <p>b: Berechnet mittels Cox-Regression, stratifiziert nach den Faktoren Alter (&lt; 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert).</p> <p>c: Berechnet mittels Log-rank Test, stratifiziert nach den Faktoren Alter (&lt; 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert).</p> <p>d: Fehlende Werte wurden mittels LOCF-Methode imputiert.</p> <p>ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); R-ISS: Revised International Staging System; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.</p> <p>Quelle: Sanofi 2024b</p> |               |                                        |               |                                        |                                                  |                                 |

## Gesamtpopulation

In der Gesamtschau der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte der mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zum

Datenschnitt vom 26. September 2023 zeigt sich für die Gesamtpopulation in 2 der 6 Domänen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte der Skala Physisches Empfinden des Endpunktes EORTC QLQ-C30 zeigt einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Der Median wurde für den Isa-VRd-Arm zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht, beträgt für den VRd-Arm aber 63,1 Monate (siehe Tabelle 4-54). Basierend auf dem Cox-Modell zeigt sich für Isa-VRd im Vergleich zu VRd eine geschätzte Risikoreduktion von 38 % (HR = 0,62; 95 %-KI [0,41; 0,91]) und somit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Skala Physisches Empfinden zugunsten von Isa-VRd.

Auch die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte der Skala Emotionales Empfinden des Endpunktes EORTC QLQ-C30 zeigt einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Der Median wurde für beide Arme der Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht (siehe Tabelle 4-54). Basierend auf dem Cox-Modell zeigt sich für Isa-VRd im Vergleich zu VRd eine geschätzte Risikoreduktion von 41 % (HR = 0,59; 95 %-KI [0,36; 0,95]) und somit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Skala Emotionales Empfinden zugunsten von Isa-VRd.

Für die weiteren Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, Kognitives Empfinden und Soziale Funktion zeigt sich für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Das HR liegt für alle Skalen zugunsten von Isa-VRd.

Die nachfolgende Abbildung 4-64 bis Abbildung 4-69 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für alle erfassten Funktionsskalen wieder.

#### **Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“**

In der Gesamtschau der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte der mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zum Datenschnitt vom 26. September 2023 zeigt sich für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ in 3 der 6 Domänen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte der Skala Globaler Gesundheitszustand des Endpunktes EORTC QLQ-C30 zeigt einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Der Median wurde für beide Arme der Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht (siehe Tabelle 4-54). Basierend auf dem Cox-Modell zeigt sich für Isa-VRd im Vergleich zu VRd eine geschätzte Risikoreduktion von 41 % (HR = 0,59; 95 %-KI [0,36; 0,96]) und somit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Skala Globaler Gesundheitszustand zugunsten von Isa-VRd.

Die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte der Skala Physisches Empfinden des Endpunktes EORTC QLQ-C30 zeigt einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Der Median wurde für den Isa-VRd-Arm zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht, beträgt für den VRd-Arm aber 59,6 Monate (siehe Tabelle 4-54). Basierend auf dem Cox-Modell zeigt sich für Isa-VRd im Vergleich zu VRd eine geschätzte Risikoreduktion von 51 % (HR = 0,49; 95 %-KI [0,31; 0,76]) und somit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Skala Physisches Empfinden zugunsten von Isa-VRd.

Auch die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte der Skala Emotionales Empfinden des Endpunktes EORTC QLQ-C30 zeigt einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Der Median wurde für beide Arme der Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht (siehe Tabelle 4-54). Basierend auf dem Cox-Modell zeigt sich für Isa-VRd im Vergleich zu VRd eine geschätzte Risikoreduktion von 47 % (HR = 0,53; 95 %-KI [0,30; 0,92]) und somit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Skala Emotionales Empfinden zugunsten von Isa-VRd.

Für die weiteren Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion, Kognitives Empfinden und Soziale Funktion zeigt sich für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Das HR liegt für alle Skalen zugunsten von Isa-VRd.

Die nachfolgende Abbildung 4-70 bis Abbildung 4-75 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für alle erfassten Funktionsskalen wieder.

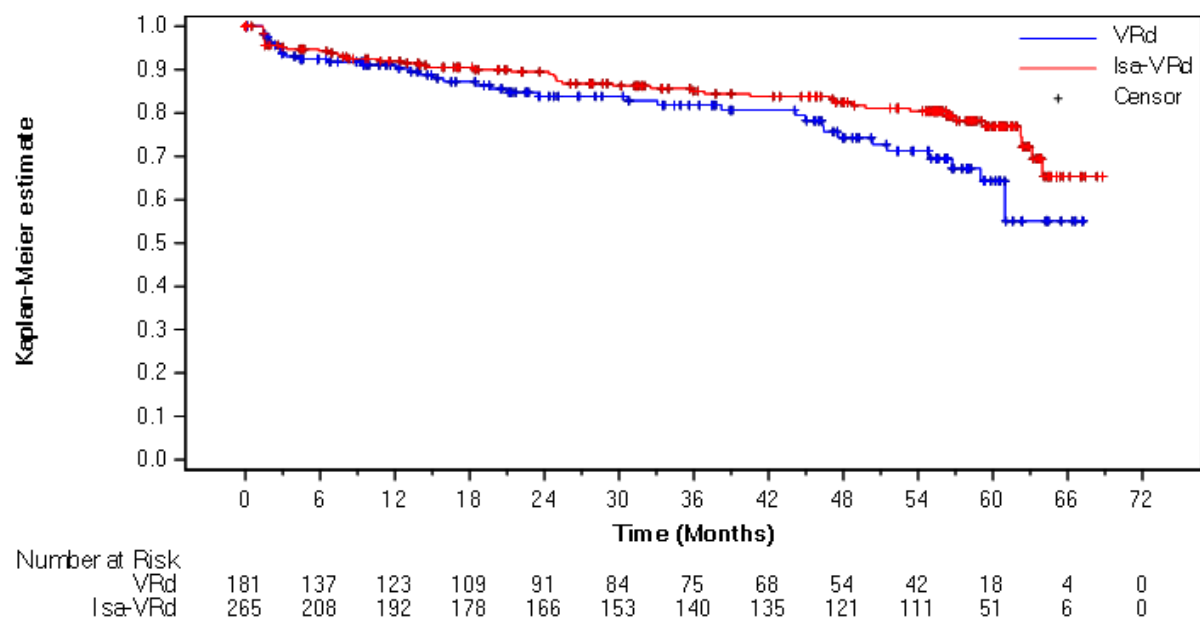
**Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtpopulation**

Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitszustand (ITT-Population) – Gesamtpopulation

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

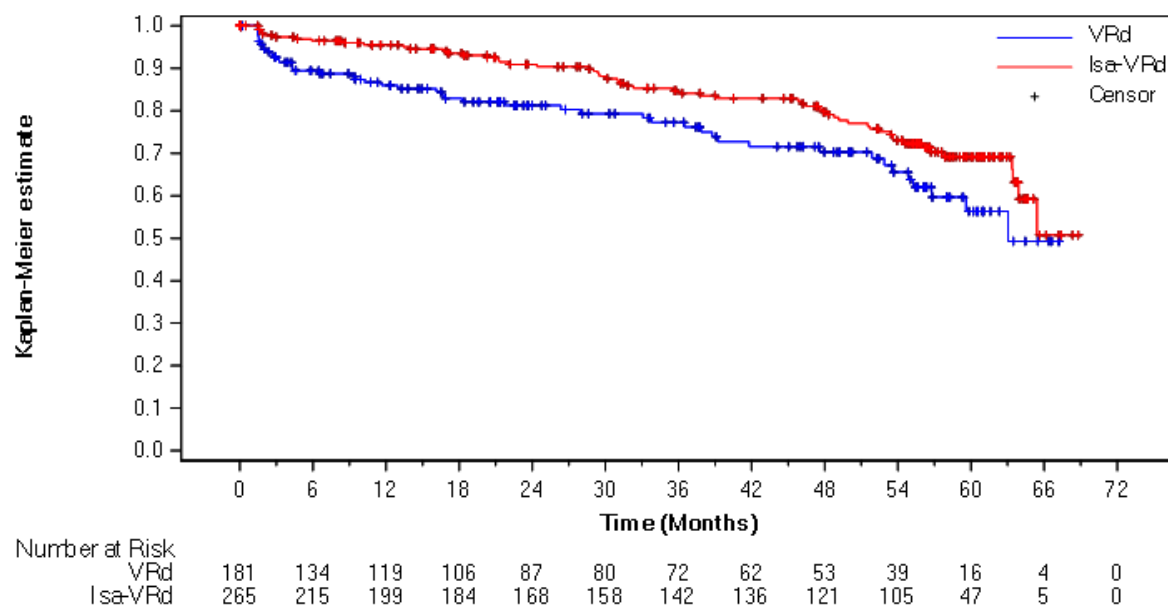


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Physisches Empfinden (ITT-Population) – Gesamtpopulation

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b



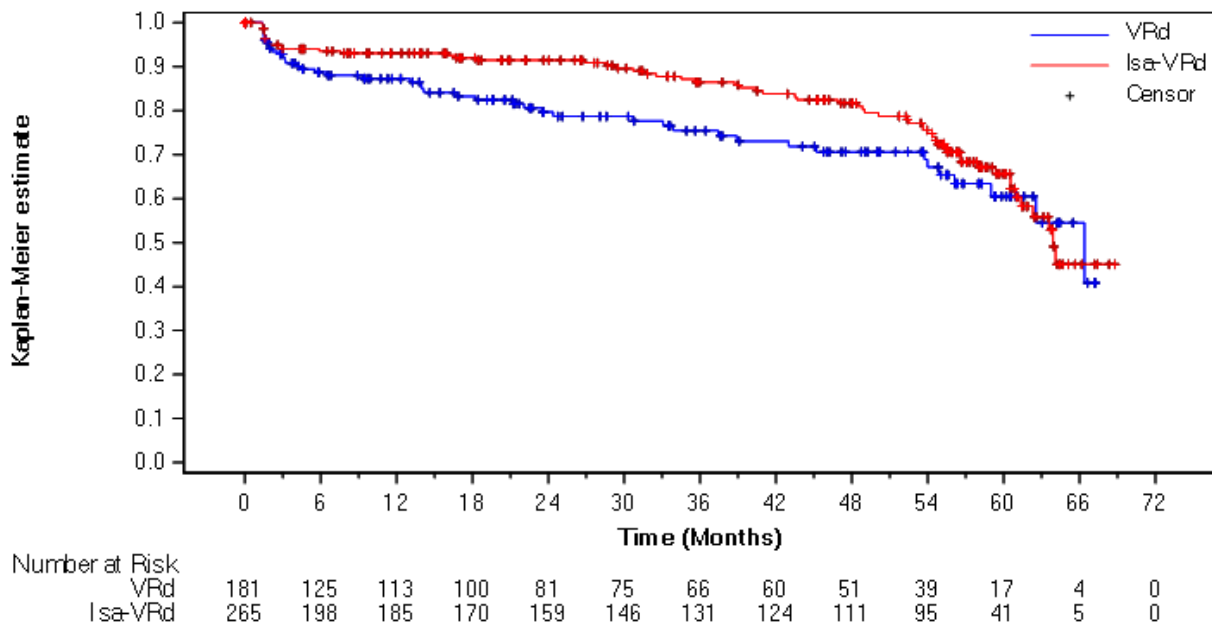


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion (ITT-Population) – Gesamtpopulation

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

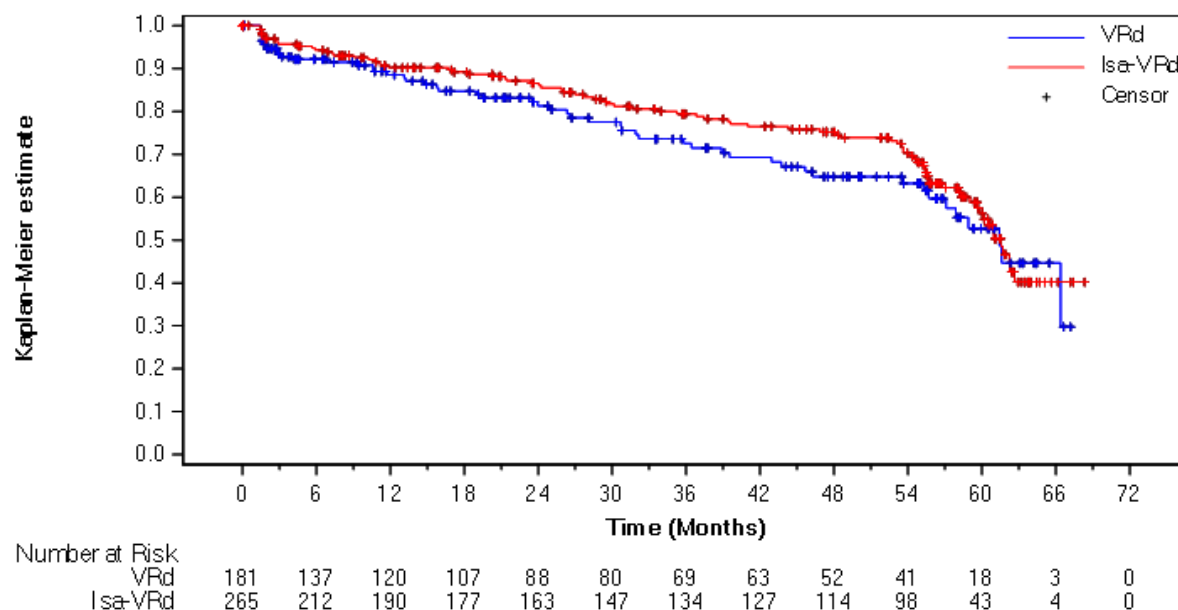


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Kognitives Empfinden (ITT-Population) – Gesamtpopulation

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

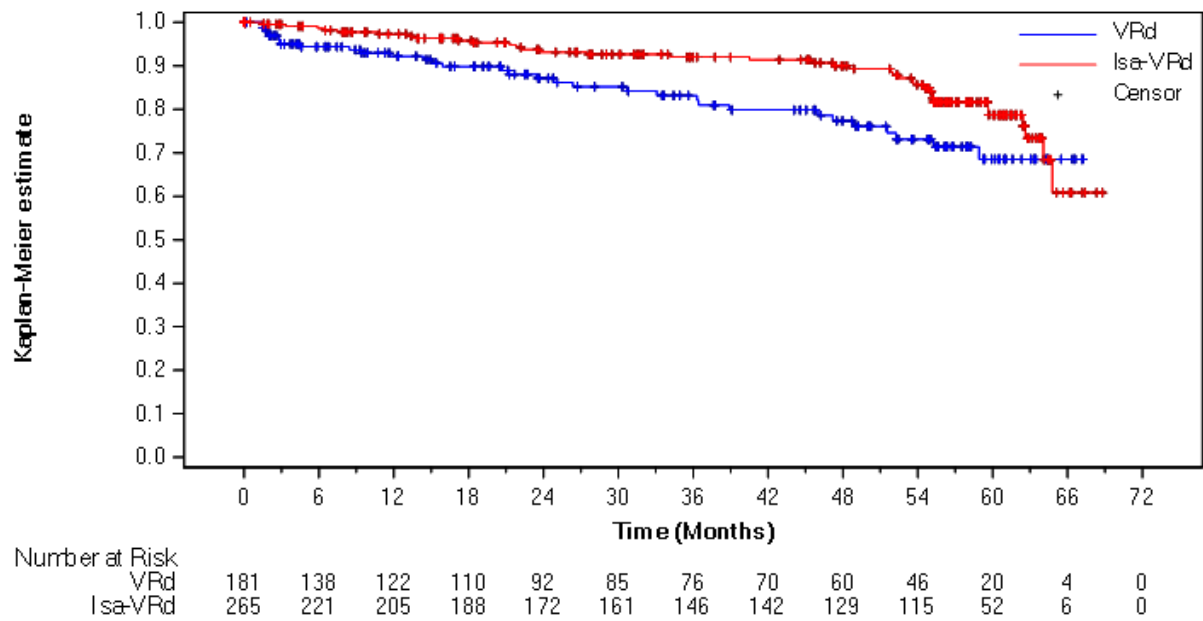


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Emotionales Empfinden (ITT-Population) – Gesamtpopulation

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

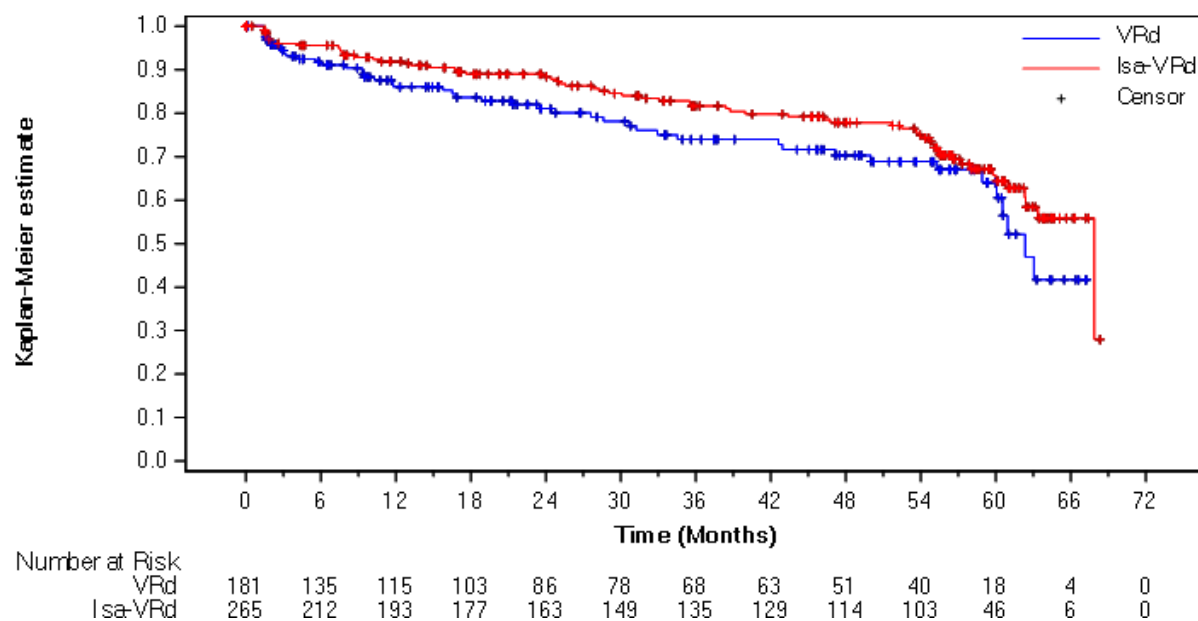


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion (ITT-Population) – Gesamtpopulation

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

### Kaplan-Meier-Kurven für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

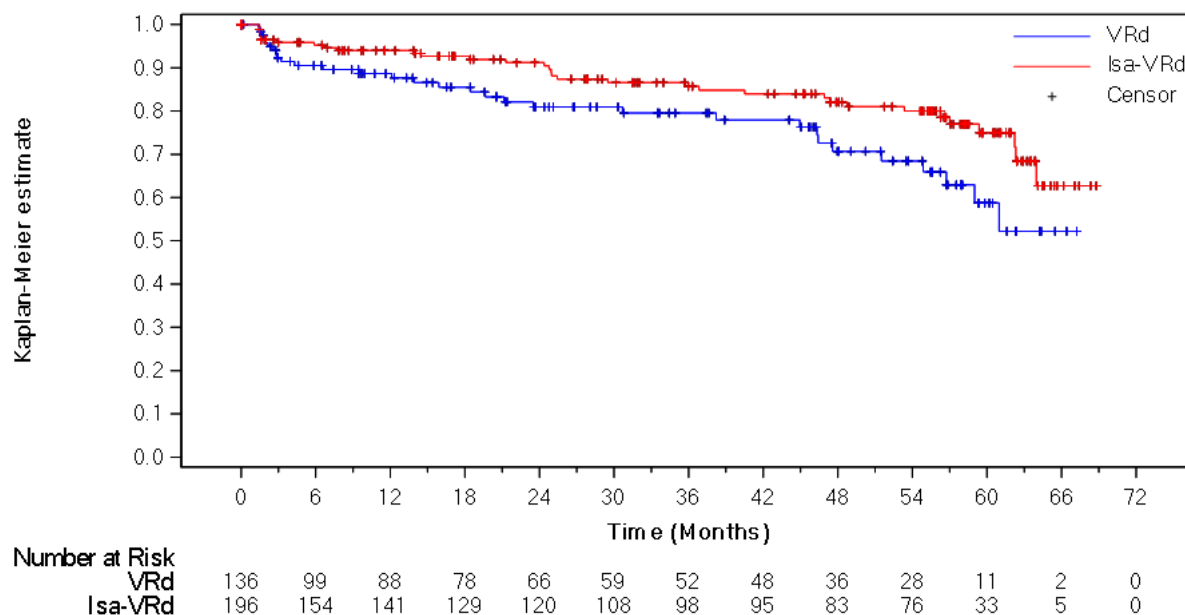


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitszustand (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

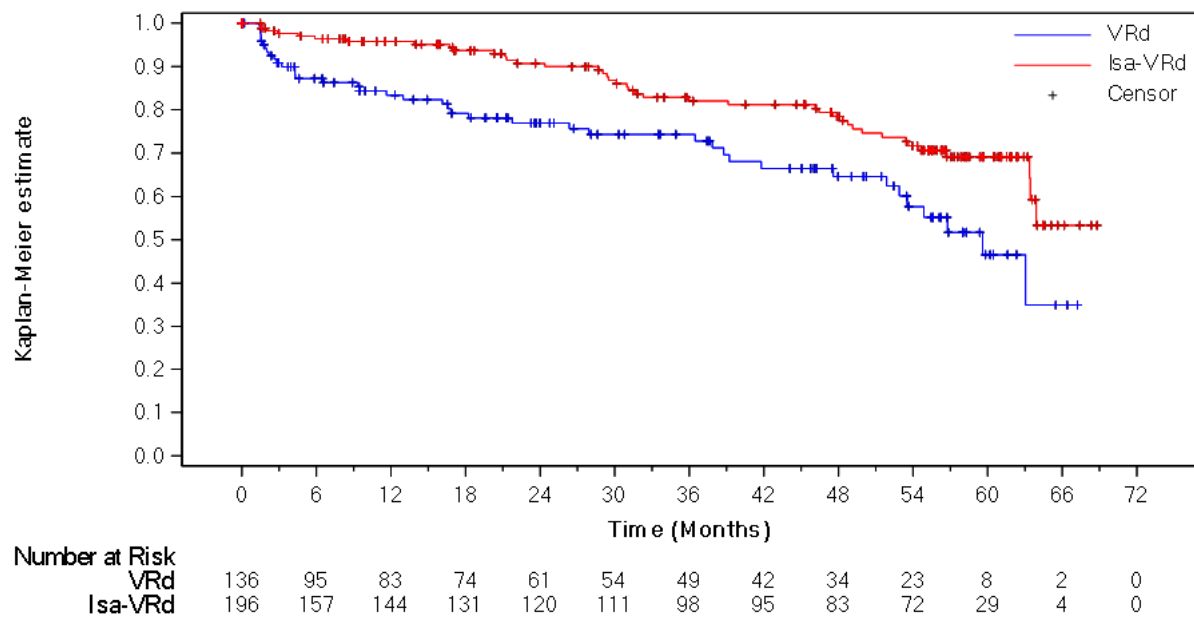


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Physisches Empfinden (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

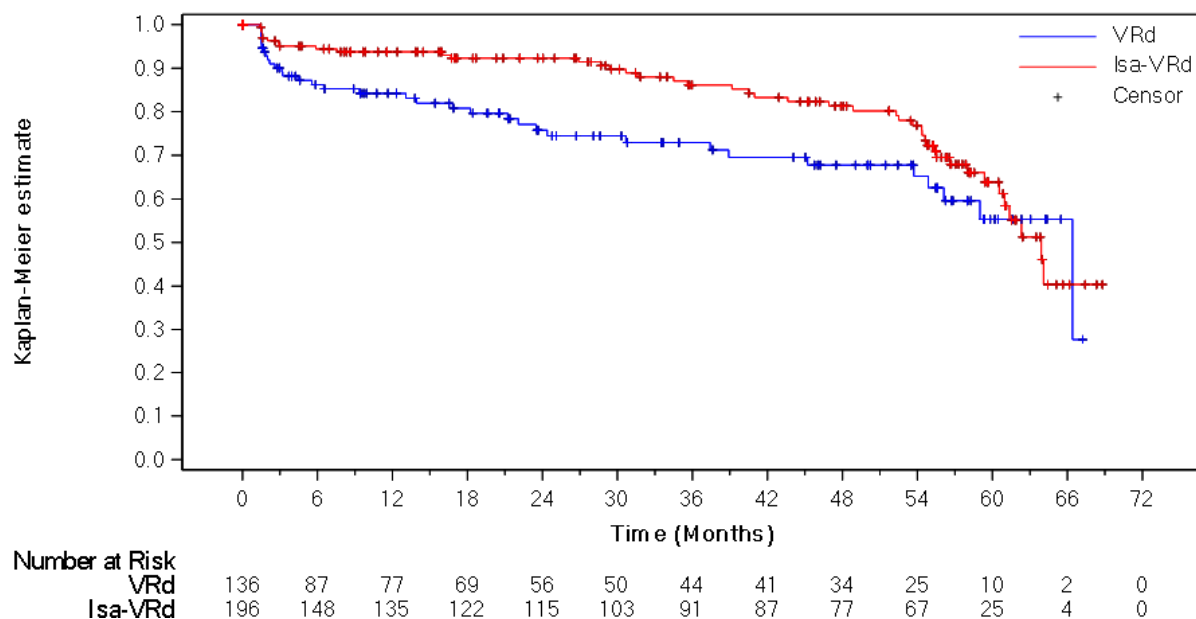


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

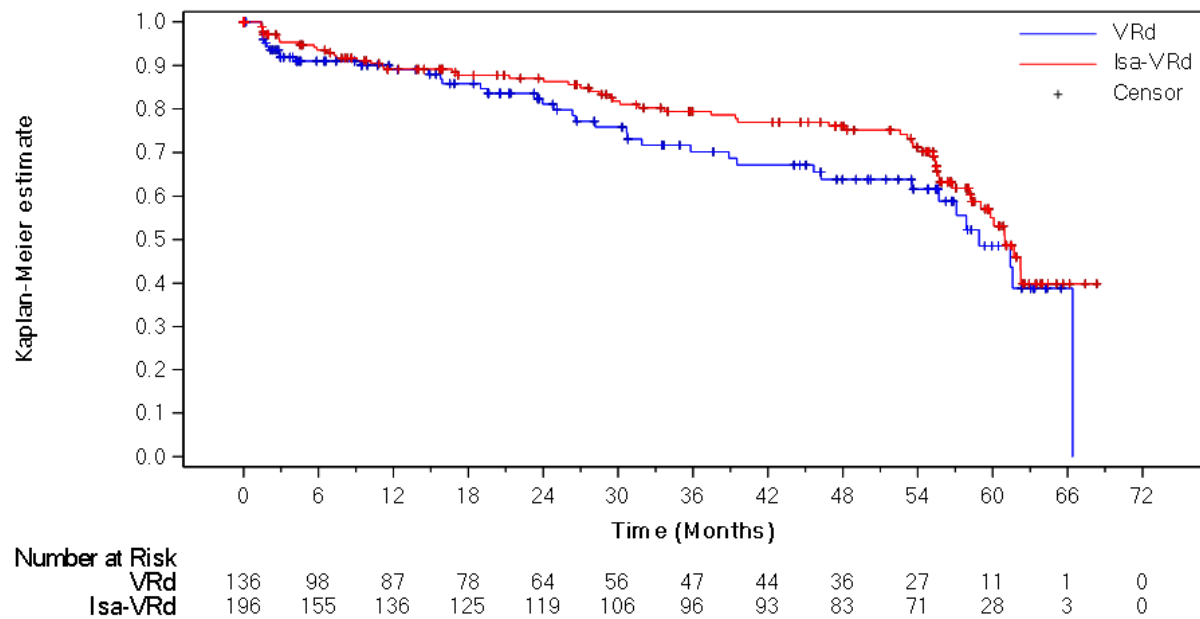


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Kognitives Empfinden (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b



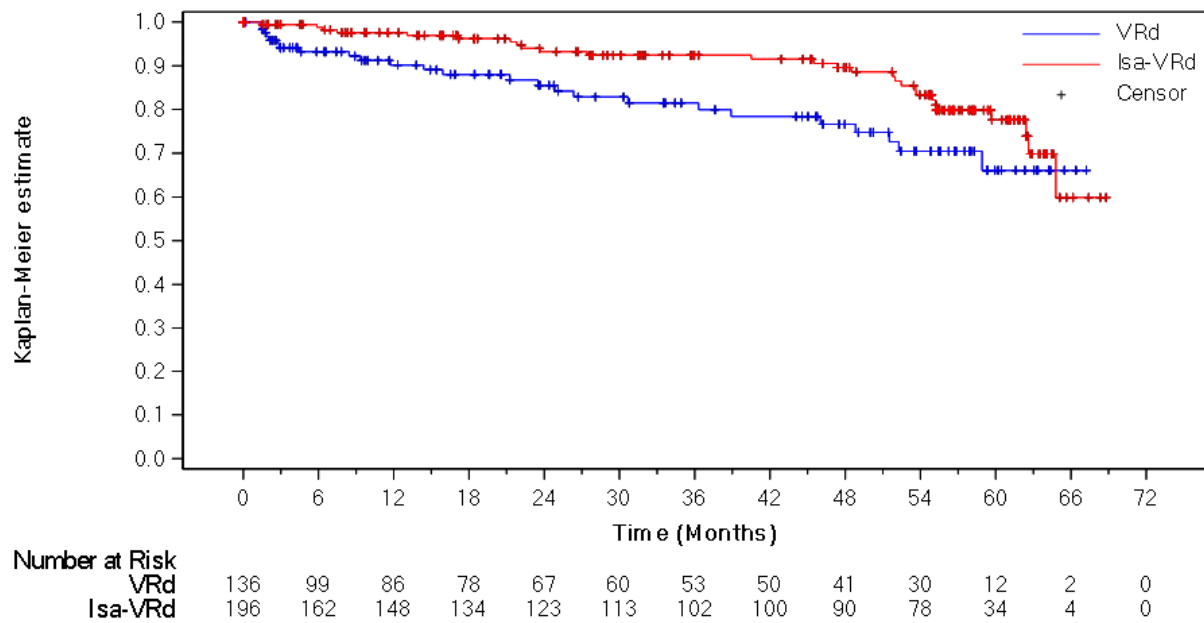


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Emotionales Empfinden (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

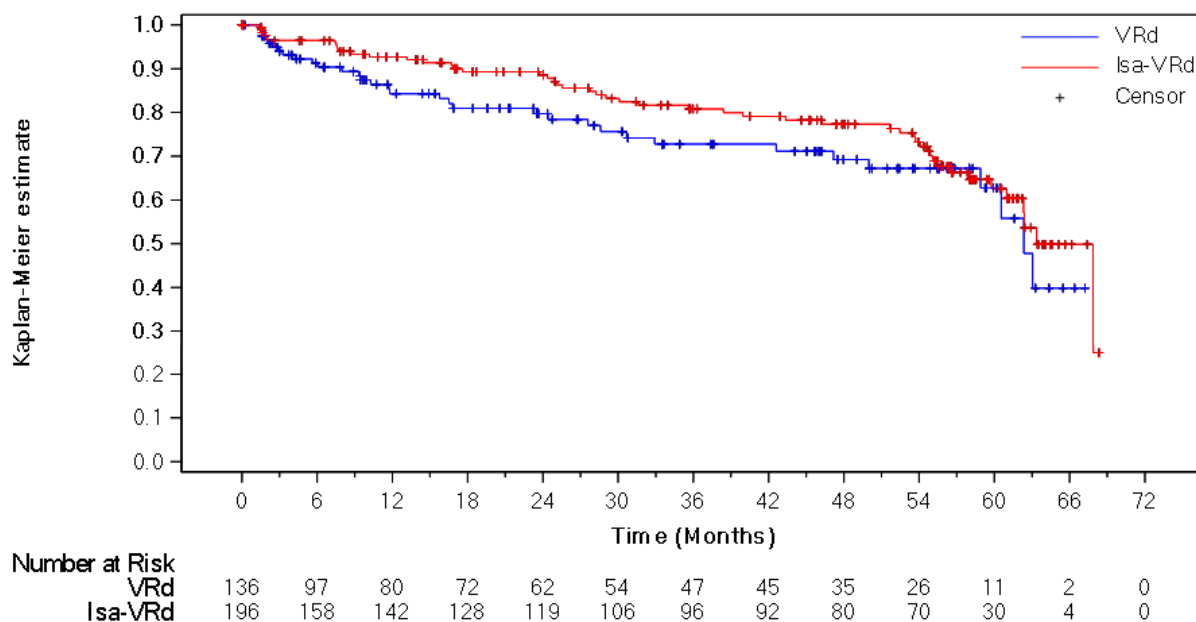


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID  $\geq 10$  Punkte)

| Endpunkt                        | Isa-VRd        |                                        | VRd            |                                        | Isa-VRd vs. VRd                                  |                                 |
|---------------------------------|----------------|----------------------------------------|----------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                 | n/N (%)        | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)        | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b, d</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c, d</sup> |
| <b>IMROZ – Gesamtpopulation</b> |                |                                        |                |                                        |                                                  |                                 |
| Globaler Gesundheitszustand     | 158/265 (59,6) | 7,4 [4,3; 12,9]                        | 118/181 (65,2) | 4,3 [3,2; 7,5]                         | 0,82 [0,64; 1,04] 0,0965                         | 0,0997                          |
| Physisches Empfinden            | 162/265 (61,1) | 5,8 [4,3; 7,4]                         | 124/181 (68,5) | 4,3 [3,1; 5,8]                         | 0,80 [0,64; 1,02] 0,0704                         | 0,0747                          |
| Rollenfunktion                  | 167/265 (63,0) | 4,3 [2,9; 5,9]                         | 129/181 (71,3) | 3,4 [2,9; 4,4]                         | 0,82 [0,65; 1,04] 0,1027                         | 0,1071                          |
| Kognitives Empfinden            | 188/265 (70,9) | 5,6 [4,2; 7,6]                         | 136/181 (75,1) | 4,3 [3,7; 6,8]                         | 0,86 [0,68; 1,07] 0,1799                         | 0,1807                          |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Isa-VRd        |                                        | VRd            |                                        | Isa-VRd vs. VRd                                  |                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------|----------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | n/N (%)        | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)        | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b, d</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c, d</sup> |
| Emotionales Empfinden                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 150/265 (56,6) | 9,8 [7,1; 19,8]                        | 102/181 (56,4) | 9,3 [4,4; 18,0]                        | 0,93 [0,72; 1,20] 0,5832                         | 0,5949                          |
| Soziale Funktion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 185/265 (69,8) | 4,2 [2,9; 5,6]                         | 129/181 (71,3) | 2,9 [2,8; 4,2]                         | 0,86 [0,69; 1,08] 0,2038                         | 0,2165                          |
| <b>IMROZ – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                |                                        |                |                                        |                                                  |                                 |
| Globaler Gesundheitszustand                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 119/196 (60,7) | 6,6 [4,2; 11,1]                        | 88/136 (64,7)  | 4,2 [2,9; 5,8]                         | 0,79 [0,60; 1,05] 0,1022                         | 0,1059                          |
| Physisches Empfinden                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 123/196 (62,8) | 5,6 [4,2; 6,9]                         | 94/136 (69,1)  | 4,3 [2,9; 5,7]                         | 0,77 [0,59; 1,02] 0,0660                         | 0,0686                          |
| Rollenfunktion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 126/196 (64,3) | 4,4 [3,0; 6,1]                         | 93/136 (68,4)  | 2,9 [1,7; 4,3]                         | 0,76 [0,58; 0,99] 0,0437                         | 0,0482                          |
| Kognitives Empfinden                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 138/196 (70,4) | 5,8 [4,2; 8,4]                         | 100/136 (73,5) | 4,5 [2,9; 6,8]                         | 0,80 [0,61; 1,04] 0,0894                         | 0,0903                          |
| Emotionales Empfinden                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 113/196 (57,7) | 9,5 [7,1; 19,5]                        | 75/136 (55,1)  | 7,5 [4,3; 23,4]                        | 0,90 [0,67; 1,21] 0,4794                         | 0,4875                          |
| Soziale Funktion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 142/196 (72,4) | 4,2 [2,8; 4,4]                         | 96/136 (70,6)  | 2,8 [2,8; 3,0]                         | 0,85 [0,65; 1,11] 0,2276                         | 0,2454                          |
| <p>Datenschnitt: 26.09.2023, Analysepopulation: ITT-Population</p> <p>a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer.</p> <p>b: Berechnet mittels Cox-Regression, stratifiziert nach den Faktoren Alter (&lt; 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert).</p> <p>c: Berechnet mittels Log-rank Test, stratifiziert nach den Faktoren Alter (&lt; 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert).</p> <p>d: Fehlende Werte wurden mittels NRI-Methode imputiert.</p> <p>ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); R-ISS: Revised International Staging System; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.</p> <p>Quelle: Sanofi 2024b</p> |                |                                        |                |                                        |                                                  |                                 |

**Gesamtpopulation**

In der Gesamtschau der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte der mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen Funktionsskalen und dem globalen Gesundheitszustand zum Datenschnitt vom 26. September 2023 zeigt für die Gesamtpopulation keine Domäne einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen. Das HR liegt für alle Domänen zugunsten Isa-VRd gegenüber VRd (siehe Tabelle 4-55).

Die nachfolgende Abbildung 4-76 bis Abbildung 4-81 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für alle erfassten Funktionsskalen wieder.

**Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“**

In der Gesamtschau der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte der mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen krankheitsbedingten Symptome zum Datenschnitt vom 26. September 2023 zeigt sich für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ in einer der 6 Domänen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Die Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte der Rollenfunktion des Endpunktes EORTC QLQ-C30 zeigt einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Der Median beträgt im Isa-VRd-Arm 4,4 Monate und im VRd-Arm 2,9 Monate (siehe Tabelle 4-55). Basierend auf dem Cox-Modell zeigt sich für Isa-VRd im Vergleich zu VRd eine geschätzte Risikoreduktion von 24 % (HR = 0,76; 95 %-KI [0,58; 0,99]) und somit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Skala Rollenfunktion zugunsten von Isa-VRd.

Für die weiteren Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand, Physisches Empfinden, Kognitives Empfinden, Emotionales Empfinden und Soziale Funktion zeigt sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Das HR liegt für alle Skalen zugunsten von Isa-VRd.

Die nachfolgende Abbildung 4-82 bis Abbildung 4-87 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für alle erfassten Symptomskalen wieder.

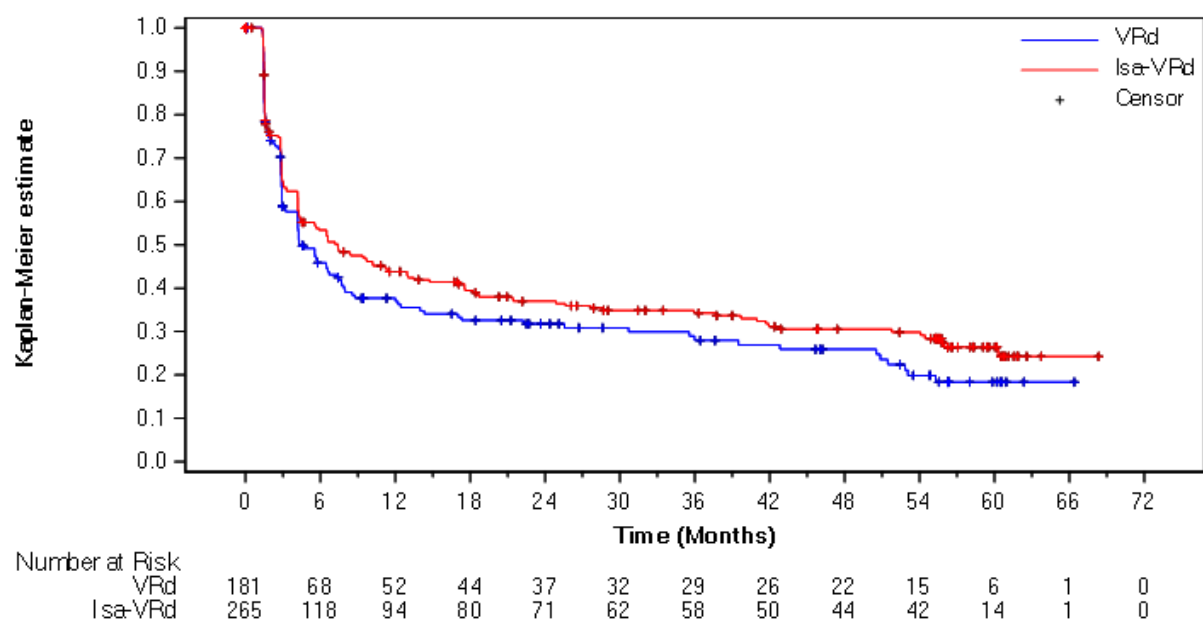
**Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtpopulation**

Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitszustand (ITT-Population) – Gesamtpopulation

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

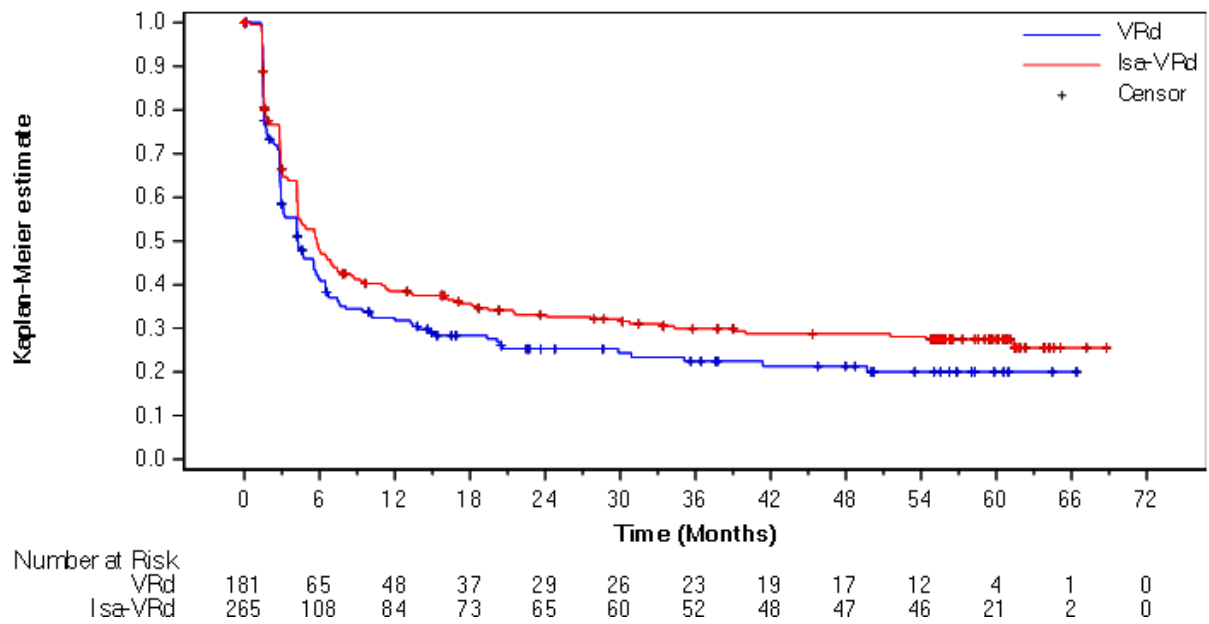


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Physisches Empfinden (ITT-Population) – Gesamtpopulation

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

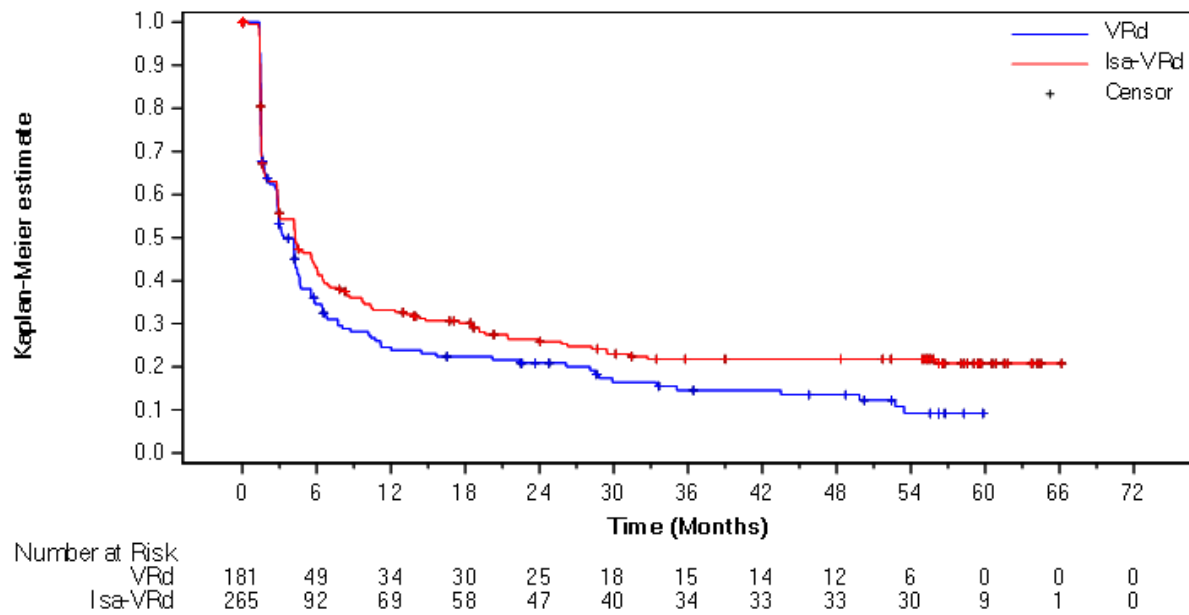


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion (ITT-Population) – Gesamtpopulation

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

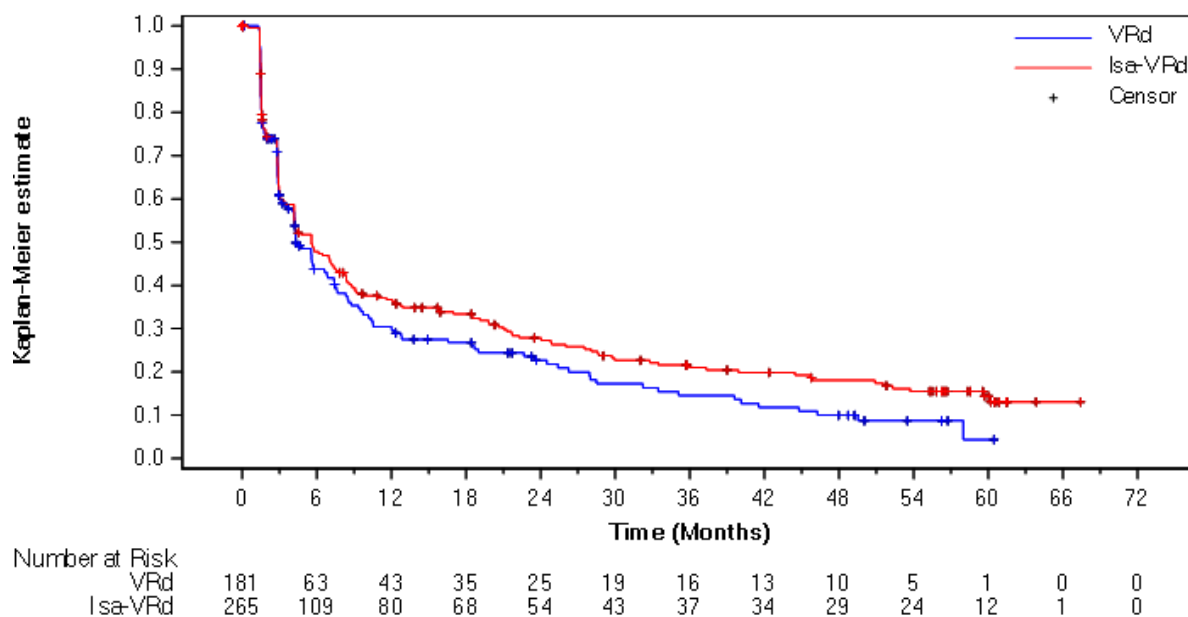


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Kognitives Empfinden (ITT-Population)  
 EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.  
 Quelle: Sanofi 2024b



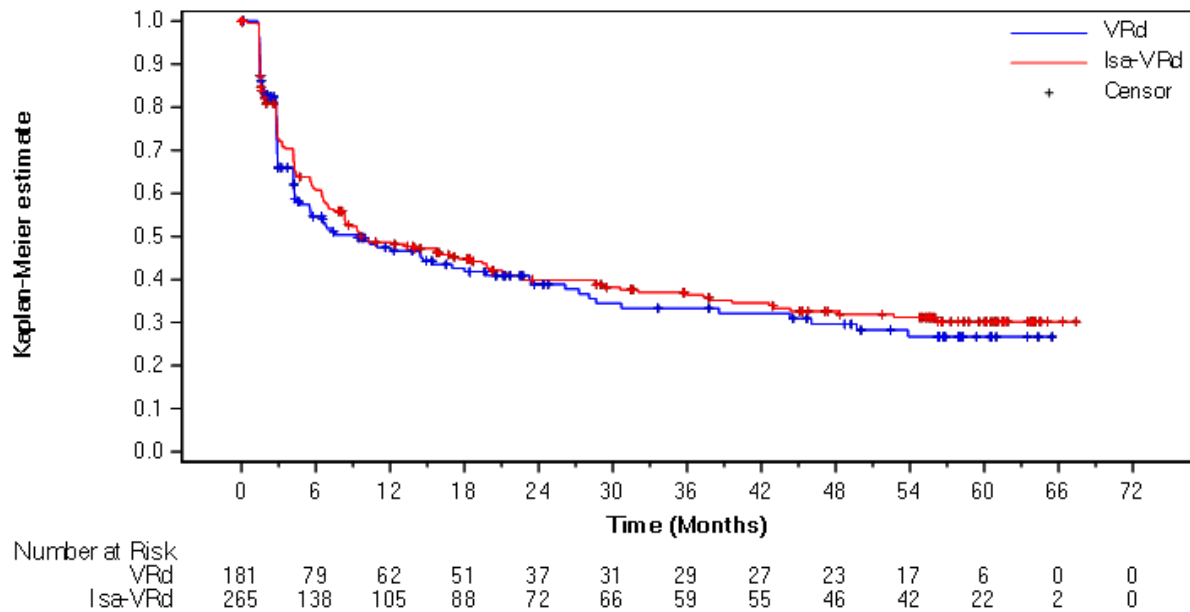


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Emotionales Empfinden (ITT-Population) – Gesamtpopulation

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

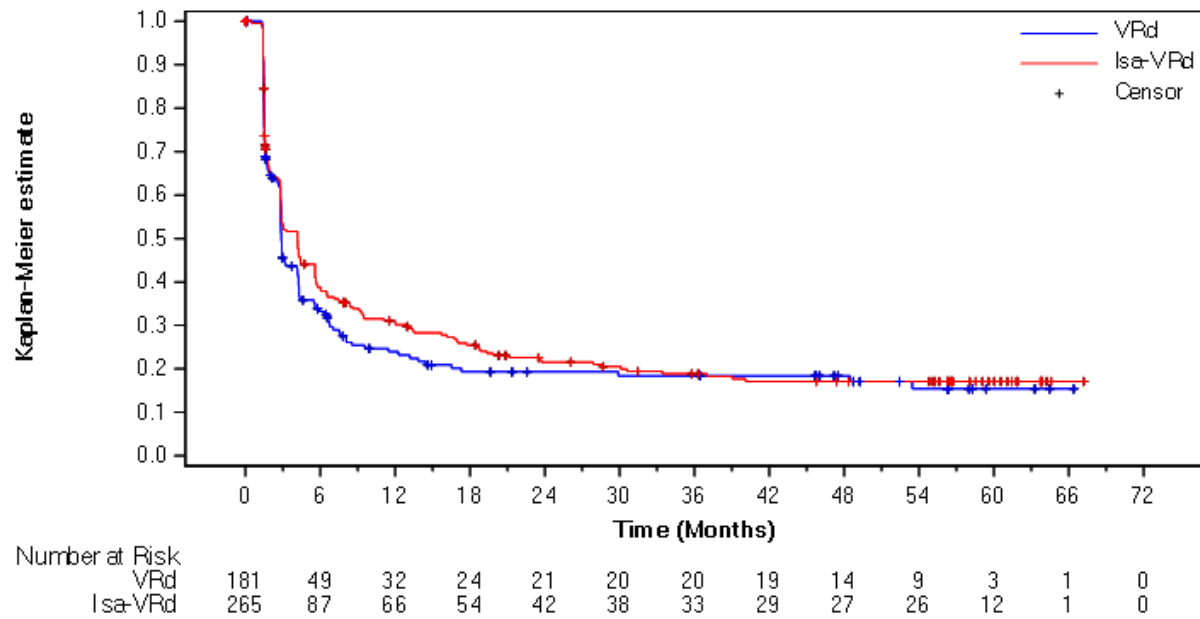


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion (ITT-Population) – Gesamtpopulation

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

### Kaplan-Meier-Kurven für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

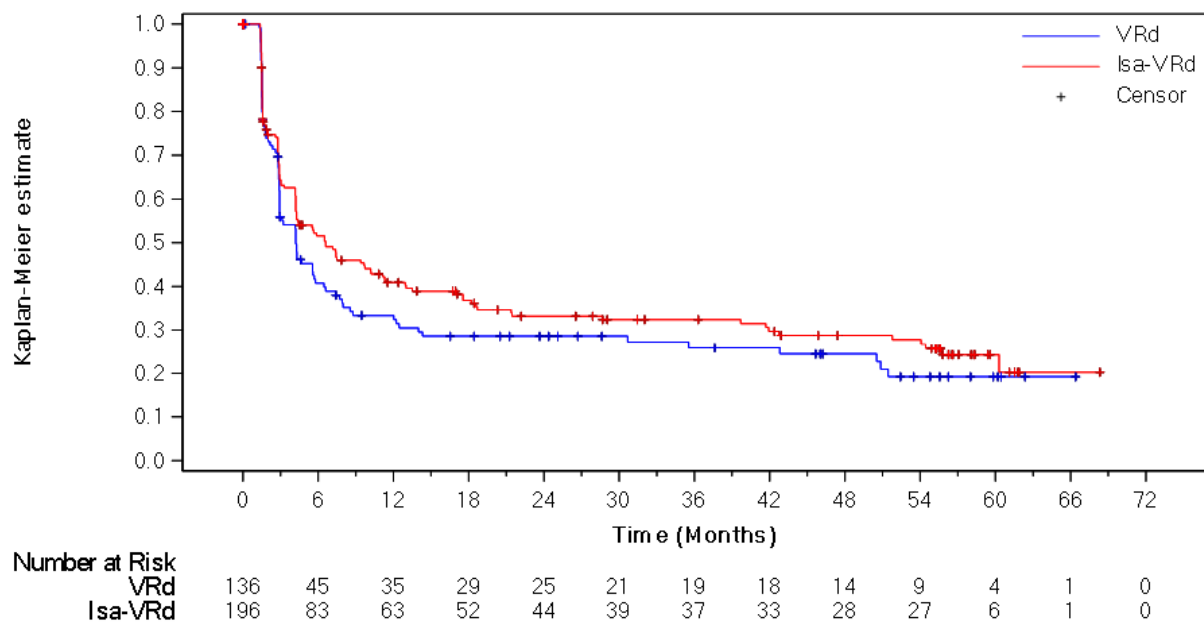


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitszustand (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

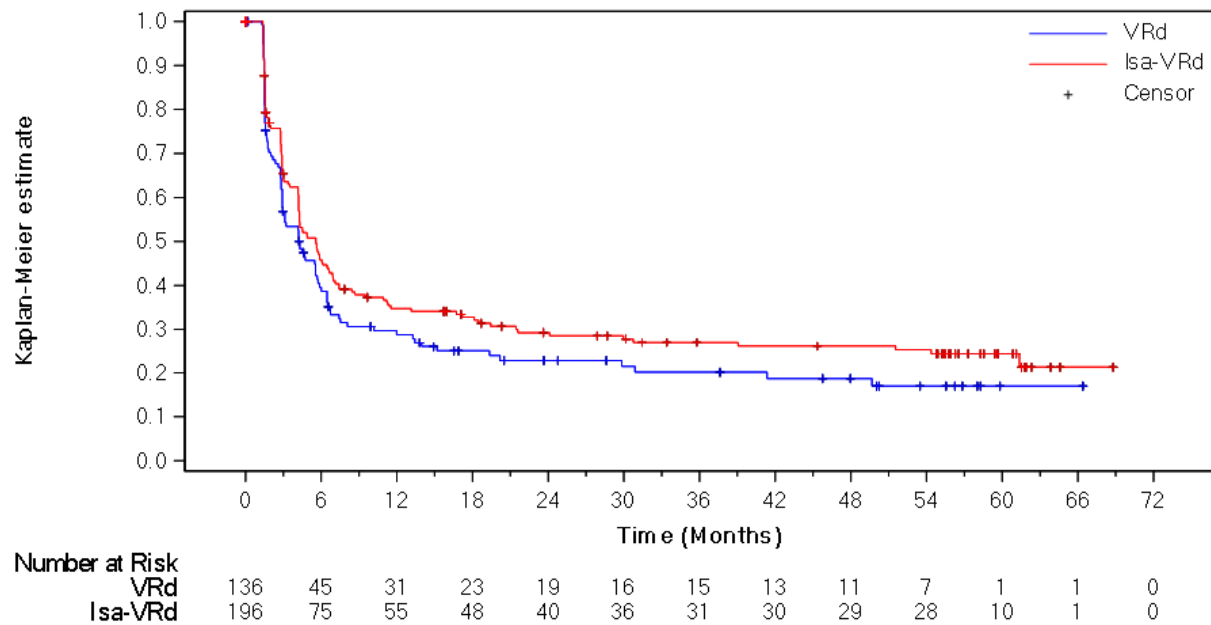


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Physisches Empfinden (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

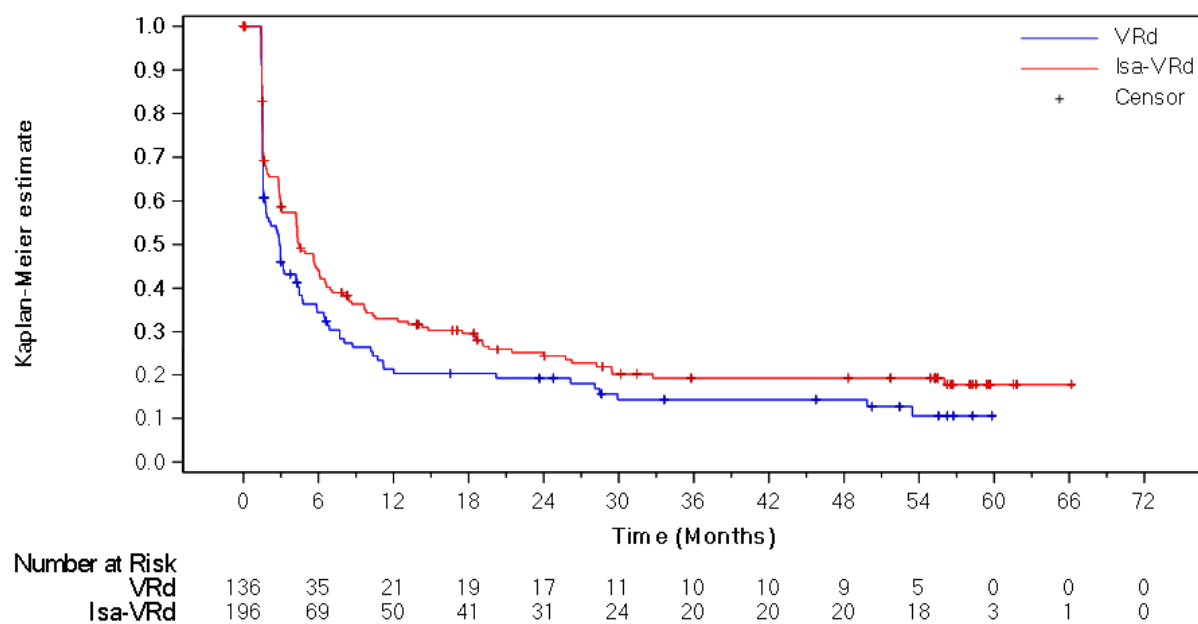


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

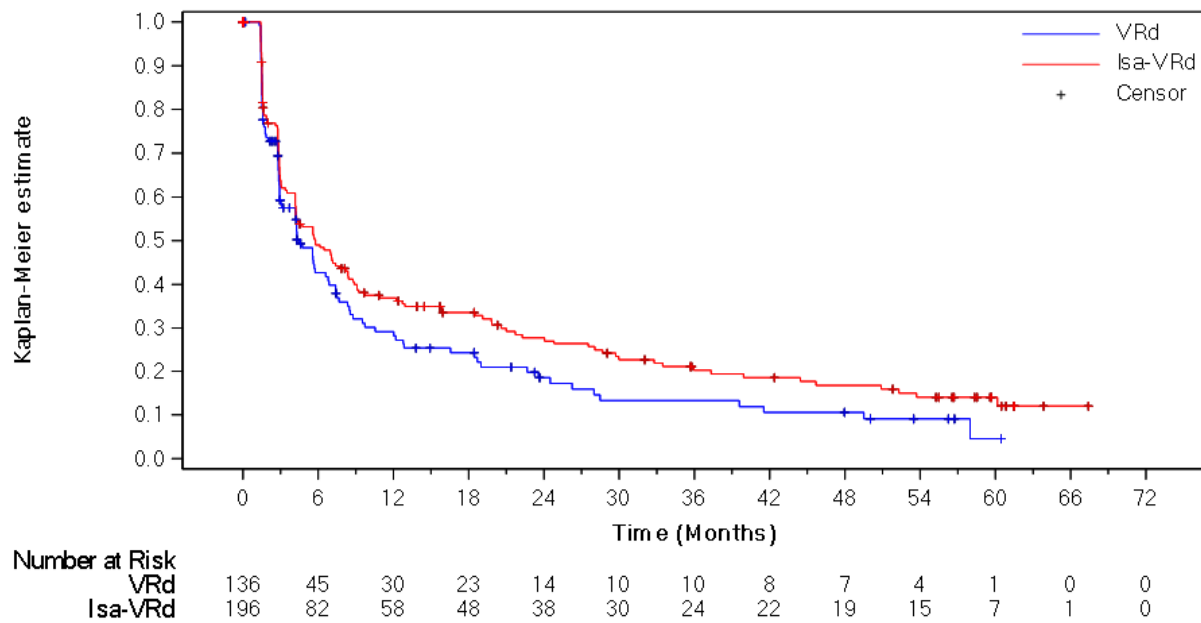


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Kognitives Empfinden (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

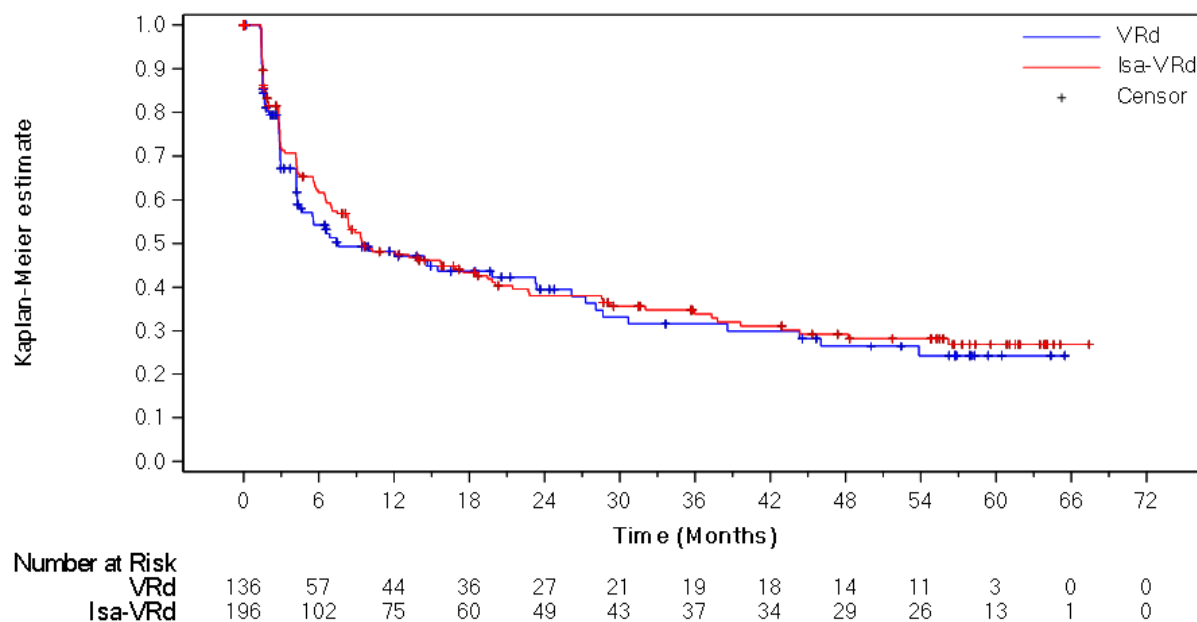


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Emotionales Empfinden (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

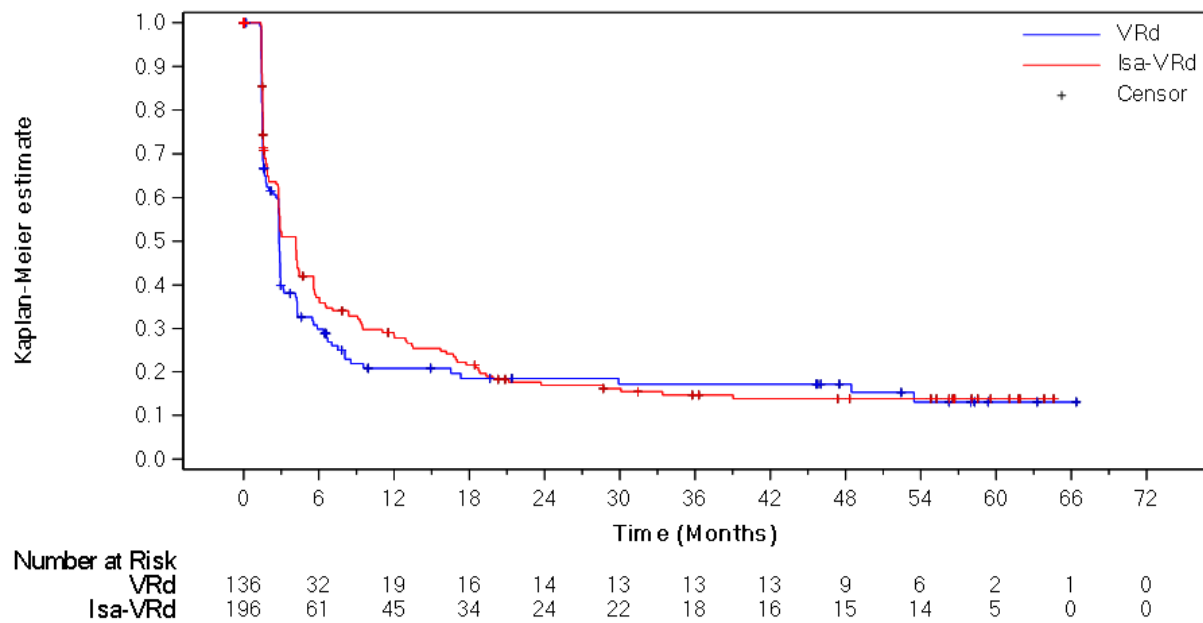


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

*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 (IMROZ) 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 übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen.



**4.3.1.3.1.3.2 EORTC QLQ-MY20 (Funktionsskalen) – RCT**

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung von EORTC QLQ-MY20 (Funktionsskalen)

| Studie | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IMROZ  | <p>Der EORTC QLQ-MY20 ergänzt den EORTC QLQ-C30 um 20 weitere Fragen, welche spezifisch die Symptome und Lebensqualität von Myelompatienten abdecken. Die Fragen werden hierbei eingeteilt in die Funktionsskalen Zukunftsperspektive und Körperbild sowie die Symptomskalen Krankheitssymptome und behandlungsbedingte unerwünschte Effekte. Die Skalen zu Zukunftsperspektive und Körperbild werden zur Erhebung der Lebensqualität eingesetzt.</p> <p><b>Domäne EORTC QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild)</b></p> <p>Die Fragen werden je nach Übereinstimmung jeweils mit den Punktwerten 1–4 bewertet. Für die Auswertung werden die aufsummierten Punktwerte auf eine Skala von 0–100 übersetzt, wobei ein hoher Wert gegenüber dem Vergleichszeitpunkt eine Verschlechterung des Patientenempfindens bedeutet. Die Fragebögen wurden jeweils zu Baseline und Tag 1 des jeweiligen Zyklus erhoben.</p> <p>Die Skalen zu Zukunftsperspektive und Körperbild unter der Therapie sind operationalisiert als die Veränderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Todesfälle sind als Zensurierung in die Analyse eingegangen.</p> <p>Klinisch bedeutsame Veränderungen wurden im Rahmen von Ereigniszeitanalysen untersucht, bei denen die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte und die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte gegenüber Studienbeginn (MCID) ermittelt wurde. Patienten mit einer ersten Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte zum letzten Erhebungszeitpunkt werden für die Analyse der dauerhaften Verschlechterung als Nicht-Responder gewertet.</p> <p>Für die Analysen wurde der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) durch eine Cox-Regression, stratifiziert nach Alter (<math>&lt; 70</math> Jahre; <math>\geq 70</math> Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II; III oder nicht klassifiziert), geschätzt. Zusätzlich wurde der zweiseitige p-Wert basierend auf dem stratifizierten Cox-Regressionsmodell sowie der zweiseitige p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-rank Test dargestellt. Neben Anzahl der Patienten mit klinisch bedeutsamer Veränderung wurde die mediane Dauer bis zur ersten und bis zur dauerhaften Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte, einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt.</p> <p>Für die erste Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte wurden fehlende Werte mittels NRI imputiert. Für dauerhafte Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte wurden fehlende Werte mittels LOCF imputiert.</p> <p>Zusätzlich wurde eine ANCOVA-Analyse für jeden Erhebungszeitpunkt durchgeführt mit dem Wert Change-from-Baseline als Zielvariable und den Faktoren Baseline-Wert, Behandlung sowie Alter und R-ISS-Stadium (Stratifizierungsfaktoren nach IRT). Es wurden MW (SD), LS-MW (SE) und LS-MWD mit 95 %-KI und p-Wert sowie Hedges'g mit 95 %-KI bestimmt. Fehlende Werte wurden mittels LOCF-Imputation ergänzt. Diese Sensitivitätsanalyse ist in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Die Analysen beruhen auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt, sowohl für die Gesamtpopulation als auch die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ (operationalisiert als Patienten <math>&lt; 65</math> Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, Patienten 65 – 69 Jahre mit ECOG-PS = 2 sowie Patienten <math>\geq 70</math> Jahre), und dem Datenschnitt zum 26.09.2023.</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance); ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (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; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation</p> |

| Studie | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        | Carried Forward; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (Least-Squares Mean Difference); MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MW: Mittelwert; NRI: Non-Responder Imputation; SE: Standardfehler (Standard Error); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); 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 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 (Funktionsskalen) 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 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| IMROZ                                                                                                                                                                                                                       | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | hoch                          |
| EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial). |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

- 1) Die Analyse erfolgte auf Basis des ITT-Prinzips.
- 2) Eine ergebnisunabhängige 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.

Da aufgrund des offenen Studiendesigns eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Kenntnis der Behandlungszugehörigkeit nicht auszuschließen ist, ergibt sich hieraus jedoch insgesamt ein hohes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 (Funktionsskalen).

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

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 (Funktionsskalen) beträgt für die ITT-Population zum Datenschnitt vom 26. September 2023 im Isa-VRd-Arm 54,69 Monate und im VRd-Arm 33,02 Monate. Für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ beträgt die mediane Beobachtungsdauer im Isa-VRd-Arm 52,27 Monate und im VRd-Arm 28,62 Monate.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID  $\geq 10$  Punkte)

| Endpunkt                                                               | Isa-VRd       |                                        | VRd           |                                        | Isa-VRd vs. VRd                                  |                                 |
|------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------|---------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                                                        | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b, d</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c, d</sup> |
| <b>IMROZ – Gesamtpopulation</b>                                        |               |                                        |               |                                        |                                                  |                                 |
| Zukunfts-perspektive                                                   | 40/265 (15,1) | NE [NE; NE]                            | 37/181 (20,4) | NE [62,4; NE]                          | 0,60 [0,38; 0,95] 0,0275                         | 0,0260                          |
| Körperbild                                                             | 48/265 (18,1) | 67,0 [64,5; NE]                        | 40/181 (22,1) | NE [60,9; NE]                          | 0,60 [0,39; 0,91] 0,0176                         | 0,0165                          |
| <b>IMROZ – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“</b> |               |                                        |               |                                        |                                                  |                                 |
| Zukunfts-perspektive                                                   | 30/196 (15,3) | NE [NE; NE]                            | 31/136 (22,8) | NE [58,1; NE]                          | 0,55 [0,33; 0,91] 0,0210                         | 0,0192                          |
| Körperbild                                                             | 36/196 (18,4) | 67,0 [62,9; NE]                        | 32/136 (23,5) | NE [60,9; NE]                          | 0,53 [0,32; 0,87] 0,0119                         | 0,0107                          |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Isa-VRd |                                        | VRd     |                                        | Isa-VRd vs. VRd                                  |                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------------------------------------|---------|----------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b, d</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c, d</sup> |
| <p>Datenschnitt: 26.09.2023</p> <p>a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer.</p> <p>b: Berechnet mittels Cox-Regression, stratifiziert nach den Faktoren Alter (&lt; 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert).</p> <p>c: Berechnet mittels Log-rank Test, stratifiziert nach den Faktoren Alter (&lt; 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert).</p> <p>d: Fehlende Werte wurden mittels LOCF-Methode imputiert.</p> <p>ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.</p> <p>Quelle: Sanofi 2024b</p> |         |                                        |         |                                        |                                                  |                                 |

## Gesamtpopulation

In der Gesamtschau der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte der mittels EORTC QLQ-MY20 erhobenen Skalen zum Datenschnitt vom 26. September 2023 zeigt sich für die Gesamtpopulation in beiden Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte der Skala Zukunftsperspektive des Endpunktes EORTC QLQ-MY20 zeigt einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Der Median wurde für beide Arme der Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht (siehe Tabelle 4-58). Basierend auf dem Cox-Modell zeigt sich für Isa-VRd im Vergleich zu VRd eine geschätzte Risikoreduktion von 40 % (HR = 0,60; 95 %-KI [0,38; 0,95]) und somit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Skala Zukunftsperspektive zugunsten von Isa-VRd.

Die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte der Skala Körperbild des Endpunktes EORTC QLQ-MY20 zeigt einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Der Median beträgt für Isa-VRd 67,0 Monate und wurde für den VRd-Arm bis zum Datenschnitt noch nicht erreicht (siehe Tabelle 4-58). Basierend auf dem Cox-Modell zeigt sich für Isa-VRd im Vergleich zu VRd eine geschätzte Risikoreduktion von 40 % (HR = 0,60; 95 %-KI [0,39; 0,91]) und somit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Skala Körperbild zugunsten von Isa-VRd.

Die nachfolgende Abbildung 4-88 und Abbildung 4-89 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für die beiden erfassten Funktionsskalen wieder.

### **Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“**

In der Gesamtschau der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte der mittels EORTC QLQ-MY20 erhobenen Skalen zum Datenschnitt vom 26. September 2023 zeigt sich für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ in beiden Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte der Skala Zukunftsperspektive des Endpunktes EORTC QLQ-MY20 zeigt einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Der Median wurde für beide Arme der Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht (siehe Tabelle 4-58). Basierend auf dem Cox-Modell zeigt sich für Isa-VRd im Vergleich zu VRd eine geschätzte Risikoreduktion von 45 % (HR = 0,55; 95 %-KI [0,33; 0,91]) und somit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Skala Zukunftsperspektive zugunsten von Isa-VRd.

Die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte der Skala Körperbild des Endpunktes EORTC QLQ-MY20 zeigt einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Der Median beträgt für Isa-VRd 67,0 Monate und wurde für den VRd-Arm bis zum Datenschnitt noch nicht erreicht (siehe Tabelle 4-58). Basierend auf dem Cox-Modell zeigt sich für Isa-VRd im Vergleich zu VRd eine geschätzte Risikoreduktion von 47 % (HR = 0,53; 95 %-KI [0,32; 0,87]) und somit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Skala Körperbild zugunsten von Isa-VRd.

Die nachfolgende Abbildung 4-90 und Abbildung 4-91 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für die beiden erfassten Funktionsskalen wieder.

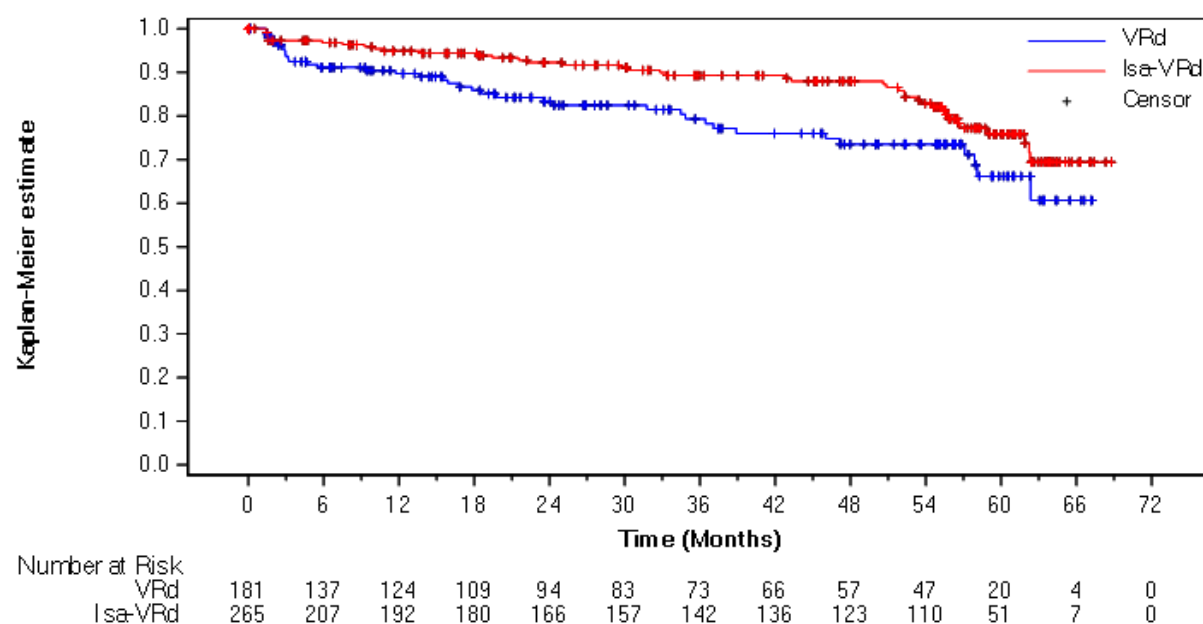
**Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtpopulation**

Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Zukunftsperspektive (ITT-Population) – Gesamtpopulation

EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.  
Quelle: Sanofi 2024b

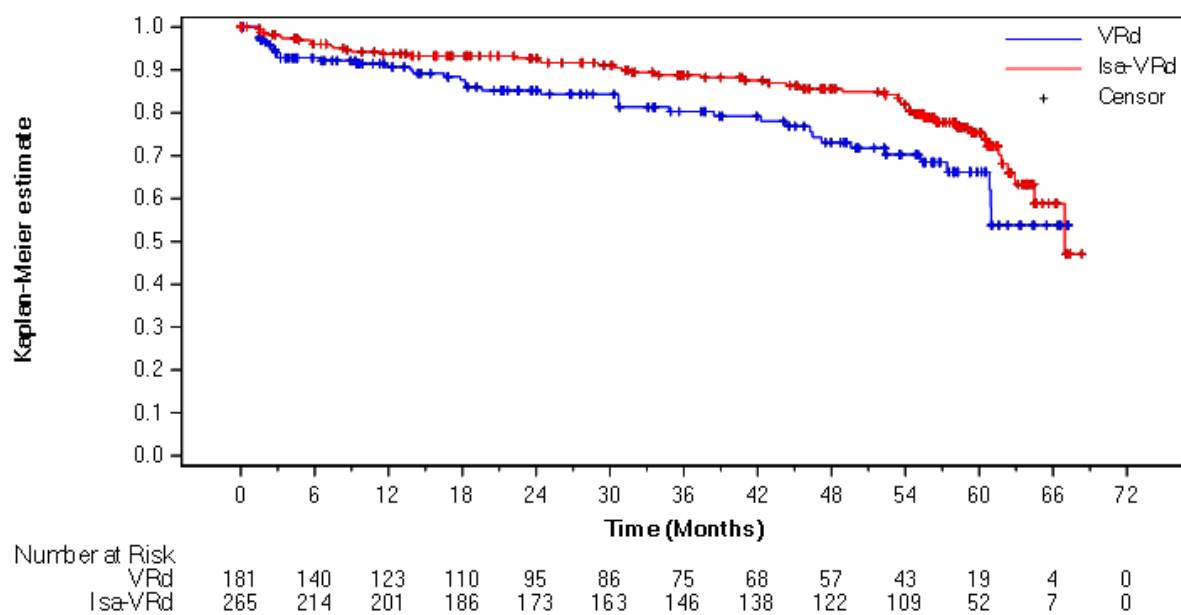


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Körperbild (ITT-Population) – Gesamtpopulation

EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.  
Quelle: Sanofi 2024b

### Kaplan-Meier-Kurven für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

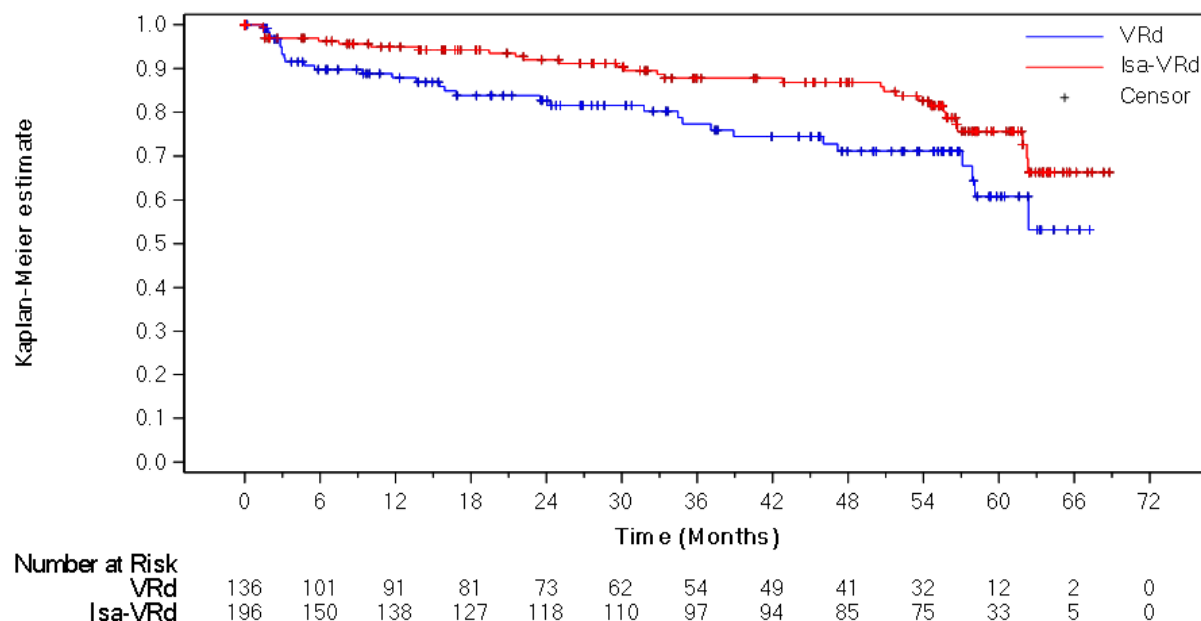


Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Zukunftsperspektive (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.  
Quelle: Sanofi 2024b



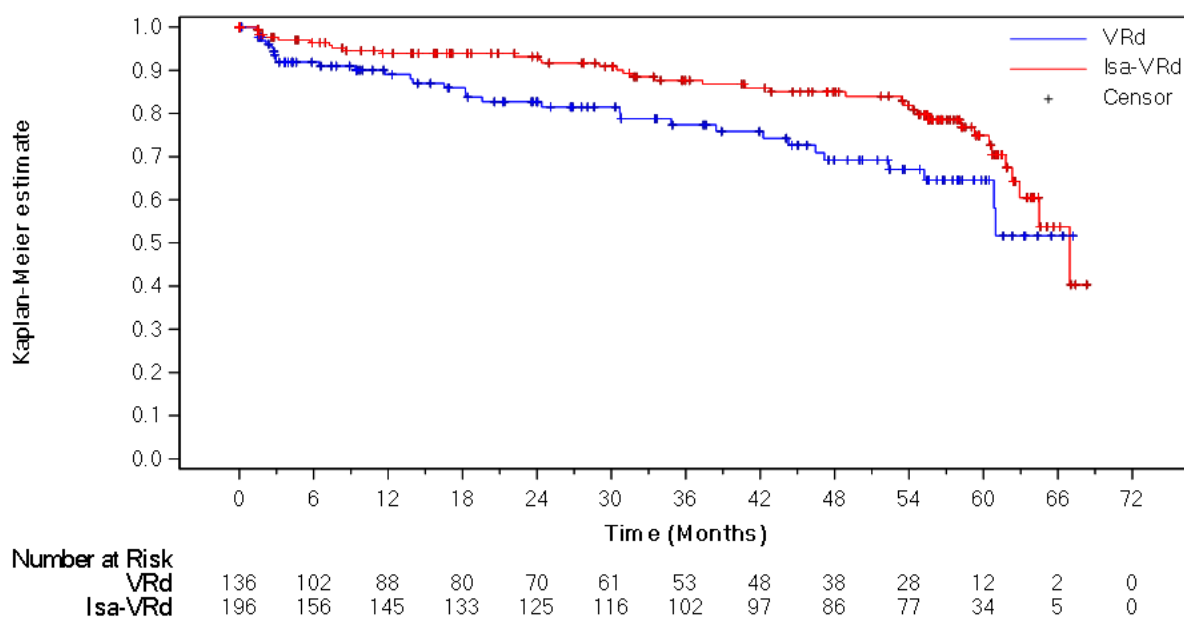


Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Körperbild (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.  
Quelle: Sanofi 2024b

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID  $\geq 10$  Punkte)

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Isa-VRd        |                                        | VRd            |                                        | Isa-VRd vs. VRd                                  |                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------|----------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | n/N (%)        | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)        | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b, d</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c, d</sup> |
| <b>IMROZ – Gesamtpopulation</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                |                                        |                |                                        |                                                  |                                 |
| Zukunfts-perspektive                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 144/265 (54,3) | 8,4 [6,1; 17,4]                        | 112/181 (61,9) | 4,3 [3,0; 7,6]                         | 0,76 [0,60; 0,98] 0,0344                         | 0,0369                          |
| Körperbild                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 164/265 (61,9) | 6,6 [4,4; 10,2]                        | 119/181 (65,7) | 6,7 [4,3; 10,0]                        | 0,95 [0,75; 1,21] 0,6626                         | 0,6681                          |
| <b>IMROZ – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                |                                        |                |                                        |                                                  |                                 |
| Zukunfts-perspektive                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 110/196 (56,1) | 7,9 [5,7; 18,5]                        | 87/136 (64,0)  | 3,3 [2,9; 6,6]                         | 0,74 [0,56; 0,99] 0,0415                         | 0,0455                          |
| Körperbild                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 118/196 (60,2) | 6,6 [4,3; 17,2]                        | 92/136 (67,6)  | 4,3 [3,3; 9,3]                         | 0,81 [0,61; 1,06] 0,1240                         | 0,1260                          |
| Datenschnitt: 26.09.2023<br>a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer.<br>b: Berechnet mittels Cox-Regression, stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 70 Jahre vs. $\geq 70$ Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert).<br>c: Berechnet mittels Log-rank Test, stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 70 Jahre vs. $\geq 70$ Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert).<br>d: Fehlende Werte wurden mittels NRI-Methode imputiert.<br>ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); R-ISS: Revised International Staging System; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.<br>Quelle: Sanofi 2024b |                |                                        |                |                                        |                                                  |                                 |

### Gesamtpopulation

In der Gesamtschau der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte der mittels EORTC QLQ-MY20 erhobenen Funktionsskalen zum Datenschnitt vom 26. September 2023 zeigt sich für die Gesamtpopulation in einer Domäne der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Die Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte der Skala Zukunftsperspektive des Endpunktes EORTC QLQ-MY20 zeigt einen patientenrelevanten und

statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Der Median liegt für den Isa-VRd-Arm bei 8,4 Monaten und für den VRd-Arm bei 4,3 Monaten (siehe Tabelle 4-59). Basierend auf dem Cox-Modell zeigt sich für Isa-VRd im Vergleich zu VRd eine geschätzte Risikoreduktion von 24 % (HR = 0,76; 95 %-KI [0,60; 0,98]) und somit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Skala Zukunftsperspektive zugunsten von Isa-VRd.

Die Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte der Skala Körperbild des Endpunktes EORTC QLQ-MY20 zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen. Das HR liegt für beide Domänen zugunsten von Isa-VRd gegenüber VRd.

Die nachfolgende Abbildung 4-92 und Abbildung 4-93 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für die beiden erfassten Funktionsskalen wieder.

#### **Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“**

In der Gesamtschau der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte der mittels EORTC QLQ-MY20 erhobenen Funktionsskalen zum Datenschnitt vom 26. September 2023 zeigt sich für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ in einer Domäne der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Die Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte der Skala Zukunftsperspektive des Endpunktes EORTC QLQ-MY20 zeigt einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd. Der Median liegt für den Isa-VRd-Arm bei 7,9 Monaten und für den VRd-Arm bei 3,3 Monaten (siehe Tabelle 4-59). Basierend auf dem Cox-Modell zeigt sich für Isa-VRd im Vergleich zu VRd eine geschätzte Risikoreduktion von 26 % (HR = 0,74; 95 %-KI [0,56; 0,99]) und somit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Skala Zukunftsperspektive zugunsten von Isa-VRd.

Die Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte der Skala Körperbild des Endpunktes EORTC QLQ-MY20 zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen. Das HR liegt für beide Domänen zugunsten von Isa-VRd gegenüber VRd.

Die nachfolgende Abbildung 4-94 und Abbildung 4-95 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für die beiden erfassten Funktionsskalen wieder.

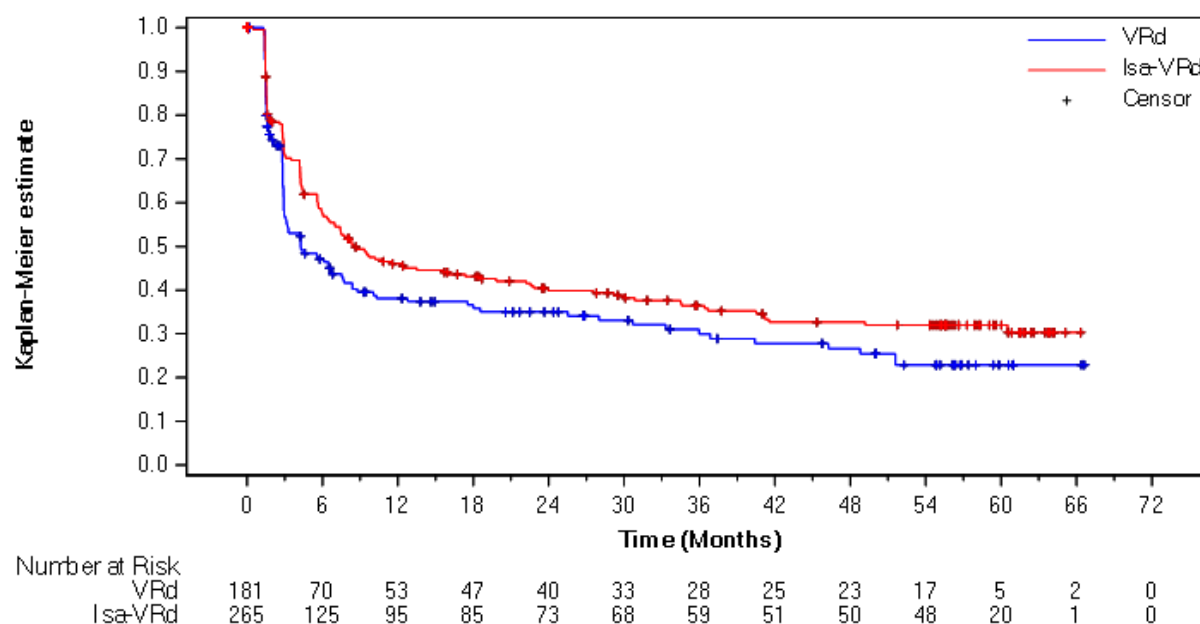
**Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtpopulation**

Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Zukunftsperspektive (ITT-Population) – Gesamtpopulation

EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.  
Quelle: Sanofi 2024b

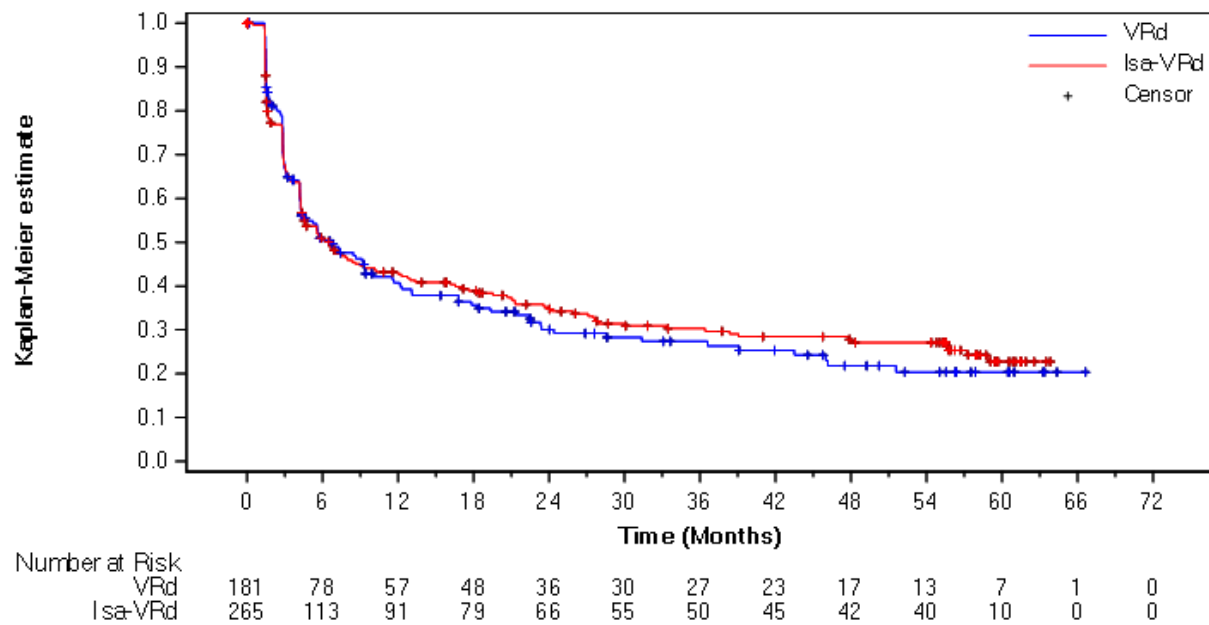


Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Körperbild (ITT-Population) – Gesamtpopulation

EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.  
Quelle: Sanofi 2024b

### Kaplan-Meier-Kurven für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

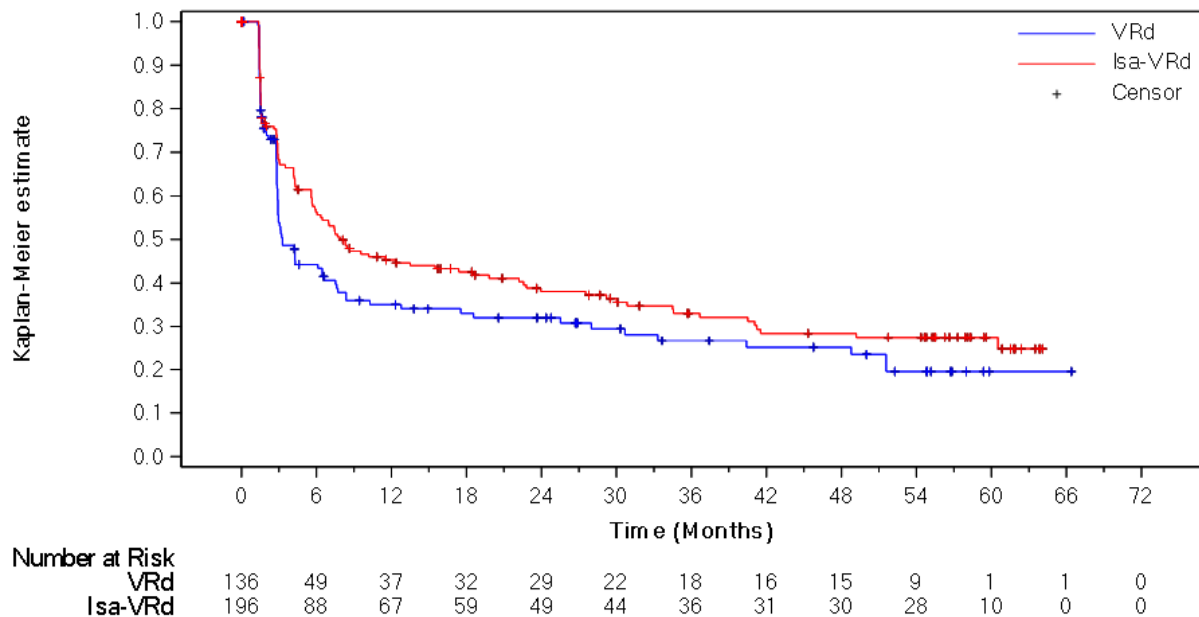


Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Zukunftsperspektive (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.  
Quelle: Sanofi 2024b

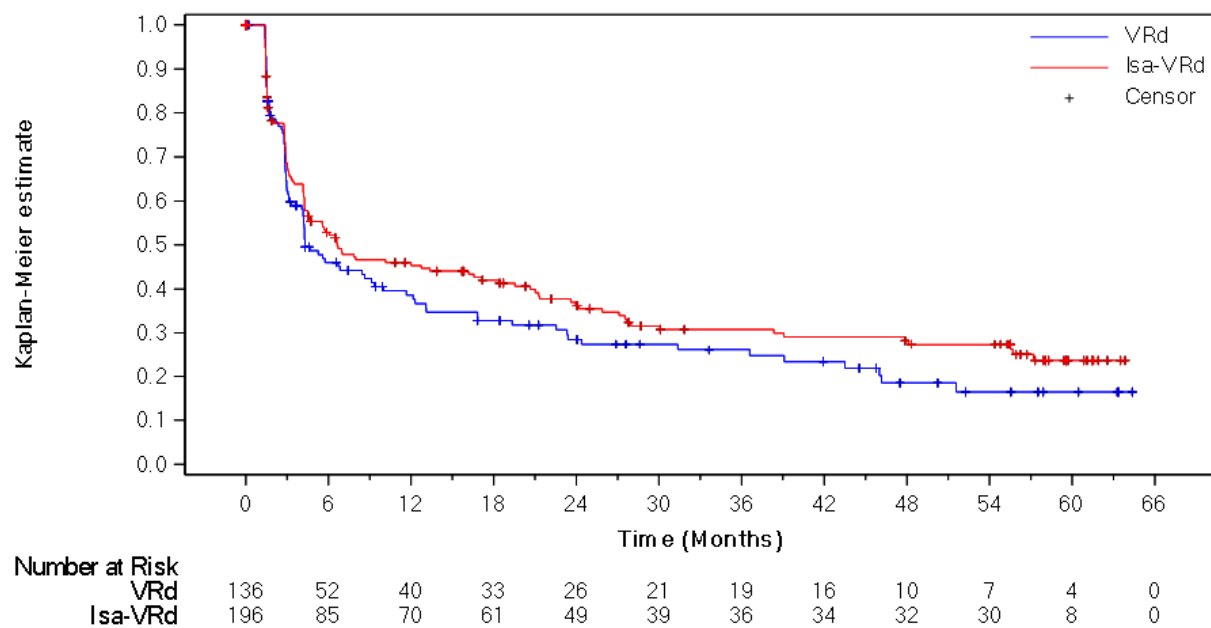


Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Körperbild (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.  
Quelle: Sanofi 2024b

*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 (IMROZ) 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 übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen.

**4.3.1.3.1.4 Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – RCT**

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung von Unerwünschten Ereignissen (UE)

| Studie | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IMROZ  | <p>Alle UE einschließlich neu auftretender UE sowie Verschlechterungen von UE, die zu Baseline bereits vorhanden waren, wurden ab der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienbehandlung dokumentiert.</p> <p>Wenn eine Diagnose gestellt werden konnte, wurde nur die Hauptdiagnose als UE aufgezeichnet. Nach dem 30-tägigen Follow-up wurden alle laufenden UE, die mit der Therapie assoziiert sind, alle laufenden SUE, unabhängig von der Beziehung zur Studienbehandlung, und alle neuen UE, die mit der Therapie assoziiert sind, unabhängig vom Schweregrad, gemeldet und bis zur Auflösung oder Stabilisierung weiterverfolgt.</p> <p>Der Schweregrad der UE wurde gemäß NCI-CTCAE v4.03 eingestuft. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA in der Version 26.0 nach SOC und PT.</p> <p>Es werden folgende UE dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtraten: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Jegliche UE</li> <li>○ Schwere UE (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>○ Schwerwiegende UE (SUE)</li> <li>○ UE, die zum Therapieabbruch führten</li> <li>○ (Milde bis moderate UE mit CTCAE Grad 1–2 werden in Anhang 4-G dargestellt.)</li> </ul> </li> <li>• UE aufgeteilt nach SOC und PT (UE, die zum Therapieabbruch führten, deskriptiv): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Jegliche UE, die bei <math>\geq 10</math> Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind</li> <li>○ Schwere UE (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>), die bei <math>\geq 5</math> % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind</li> <li>○ SUE, die bei <math>\geq 5</math> % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind</li> <li>○ UE, die zum Therapieabbruch führten (deskriptiv)</li> </ul> </li> <li>• UE von besonderem Interesse, die a priori definiert wurden als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Infusionsreaktionen mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></li> <li>○ Schwangerschaft einer Patientin oder Schwangerschaft einer Partnerin eines Patienten</li> <li>○ Symptomatische Überdosierung mit Studienmedikation (Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason)</li> <li>○ Zusätzliche primäre Malignome</li> </ul> </li> </ul> <p>werden dargestellt nach Schweregrad:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Jegliche UE</li> <li>○ Schwer (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>○ Schwerwiegend</li> </ul> <p>Tod wurde zensiert. Progressions-assoziierte UE sind in der IMROZ-Studie nicht aufgetreten, sodass die entsprechende Sensitivitätsanalyse nicht gesondert dargestellt wird.</p> <p>Der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) wurde durch ein Cox-Regressionsmodell mit den randomisierten Studienarmen als Kovariate geschätzt. Zusätzlich</p> |



| Studie | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        | <p>wurde der zweiseitige p-Wert für das HR basierend auf dem Cox-Regressionsmodell sowie der zweiseitige p-Wert basierend auf einem unstratifizierten Log-rank Test dargestellt.</p> <p>Neben Anzahl der Patienten mit Ereignis wurde die mediane Dauer bis zum Auftreten des ersten Ereignisses, jeweils einschließlich 95 %- KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt.</p> <p>Die Analysen beruhen auf dem SAF, das alle Patienten, die mindestens eine Anwendung der Studienbehandlung erhalten haben, einschließt, sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ (operationalisiert als Patienten &lt; 65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, Patienten 65 – 69 Jahre mit ECOG-PS = 2 sowie Patienten <math>\geq 70</math> Jahre), und dem operativen Datenschnitt zum 03.10.2023.</p> |
|        | <p>ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; PT: Preferred Term; R-ISS: Revised International Staging System; SOC: System Organ Class; SAF: Sicherheitsanalyseset (Safety Analysis Set); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

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

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

Tabelle 4-61: 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 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <b>IMROZ</b>                                                                                                                                                                                                                    |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
| Jegliche UE                                                                                                                                                                                                                     | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | hoch                          |
| Schwere UE (CTCAE Grad $\geq 3$ )                                                                                                                                                                                               | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| Schwerwiegende UE (SUE)                                                                                                                                                                                                         | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| UE, die zum Therapieabbruch führten                                                                                                                                                                                             | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis. |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*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 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 99,2 % für den Isa-VRd- und 100 % für den VRd-Arm entspricht das SAF 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 schwerwiegende UE durch objektive Kriterien definiert werden, kann eine Verzerrung der Ergebnisse trotz fehlender Verblindung ausgeschlossen werden.

Eine Ausnahme zur oben beschriebenen Einschätzung des Verzerrungspotenzials 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 z. B. Laborwertveränderungen des CTCAE Grad  $\geq 3$ ). 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.*

Die mediane Beobachtungsdauer für die Sicherheit und Verträglichkeit beträgt für das SAF zum operativen Datenschnitt vom 03. Oktober 2023 im Isa-VRd-Arm 53,85 Monate und im VRd-Arm 32,03 Monate. Für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ beträgt die mediane Beobachtungsdauer im Isa-VRd-Arm 50,86 Monate und im VRd-Arm 29,09 Monate.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Isa-VRd        |                                        | VRd            |                                        | Isa-VRd vs. VRd                               |                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------|----------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | n/N (%)        | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)        | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>IMROZ – Gesamtpopulation</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                |                                        |                |                                        |                                               |                              |
| Jegliche UE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 262/263 (99,6) | 0,2 [0,1; 0,3]                         | 178/181 (98,3) | 0,2 [0,2; 0,3]                         | 1,06 [0,88; 1,29] 0,5214                      | 0,4834                       |
| Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 241/263 (91,6) | 1,9 [1,5; 2,8]                         | 152/181 (84,0) | 2,0 [1,4; 3,0]                         | 1,10 [0,90; 1,35] 0,3615                      | 0,3573                       |
| Schwerwiegen-<br>de UE (SUE)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 186/263 (70,7) | 15,2 [8,7; 23,1]                       | 122/181 (67,4) | 10,2 [4,8; 19,6]                       | 0,91 [0,72; 1,14] 0,4165                      | 0,4151                       |
| UE, die zum Therapieabbruch führten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 60/263 (22,8)  | NE [NE; NE]                            | 47/181 (26,0)  | NE [NE; NE]                            | 0,74 [0,50; 1,08] 0,1214                      | 0,1199                       |
| <b>IMROZ – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                |                                        |                |                                        |                                               |                              |
| Jegliche UE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 194/195 (99,5) | 0,2 [0,1; 0,3]                         | 134/136 (98,5) | 0,2 [0,1; 0,3]                         | 0,91 [0,73; 1,14] 0,4199                      | 0,3805                       |
| Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 176/195 (90,3) | 2,0 [1,4; 2,9]                         | 117/136 (86,0) | 1,5 [0,9; 2,3]                         | 0,95 [0,75; 1,20] 0,6863                      | 0,6851                       |
| Schwerwiegen-<br>de UE (SUE)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 139/195 (71,3) | 12,2 [8,4; 24,3]                       | 100/136 (73,5) | 5,3 [2,5; 11,6]                        | 0,79 [0,61; 1,03] 0,0798                      | 0,0783                       |
| UE, die zum Therapieabbruch führten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 45/195 (23,1)  | NE [NE; NE]                            | 37/136 (27,2)  | NE [60,3; NE]                          | 0,73 [0,47; 1,13] 0,1582                      | 0,1564                       |
| <p>Datenschnitt: 03.10.2023 (operativ), Analysepopulation: SAF</p> <p>a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer.</p> <p>b: Berechnet mittels Cox-Regression, mit den randomisierten Studienarmen als Kovariate.</p> <p>c: Berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank Test.</p> <p>ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SAF: Sicherheitsanalyseset (Safety Analysis Set); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.</p> <p>Quelle: Sanofi 2024b</p> |                |                                        |                |                                        |                                               |                              |

**Gesamtpopulation**

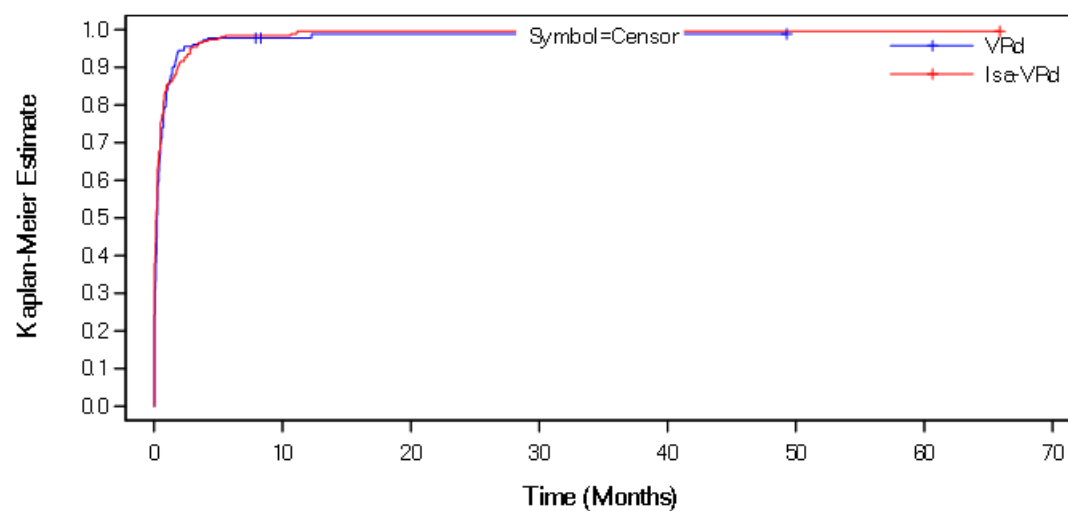
Für die Gesamtpopulation zeigen die Analysen der Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit (Jegliche UE, Schwere UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten) keinen relevanten Unterschied zwischen den Studienarmen Isa-VRd und VRd. Insgesamt ist zum operativen Datenschnitt vom 03. Oktober 2023 sowohl im Isa-VRd-Arm (99,6 %) als auch im VRd-Arm (98,3 %) fast bei allen Patienten mindestens ein UE jeglichen Schweregrades aufgetreten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten UE jeglichen Schweregrades beträgt in beiden Studienarmen 0,2 Monate (siehe Tabelle 4-62). Für schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) liegt die Zeit bis zum ersten Auftreten für Isa-VRd bei 1,9 Monaten und für VRd bei 2,0 Monaten, für SUE im Isa-VRd-Arm bei 15,2 Monaten und im VRd-Arm bei 10,2 Monaten. Der Median für UE, die zum Therapieabbruch führten, ist in beiden Studienarmen nicht erreicht. Die basierend auf dem Cox-Modell geschätzten Ereigniszeitanalysen zeigen für keinen der Endpunkte Jegliche UE, Schwere UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, einen statistisch signifikanten Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE zwischen Isa-VRd und VRd (siehe Tabelle 4-62).

Abbildung 4-96 bis Abbildung 4-99 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte der Sicherheit und Verträglichkeit für das SAF.

**Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“**

Für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ zeigen die Analysen der Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit (Jegliche UE, Schwere UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten) ebenfalls keinen relevanten Unterschied zwischen den Studienarmen Isa-VRd und VRd. Insgesamt ist zum operativen Datenschnitt vom 03. Oktober 2023 sowohl im Isa-VRd-Arm (99,5 %) als auch im VRd-Arm (98,5 %) bei fast allen Patienten mindestens ein UE jeglichen Schweregrades aufgetreten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten UE jeglichen Schweregrades beträgt in beiden Studienarmen 0,2 Monate (siehe Tabelle 4-62). Für schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) liegt die Zeit bis zum ersten Auftreten für Isa-VRd bei 2,0 Monaten und für VRd bei 1,5 Monaten, für SUE im Isa-VRd-Arm bei 12,2 Monaten und im VRd-Arm bei 5,3 Monaten. Der Median für UE, die zum Therapieabbruch führten, ist in beiden Studienarmen nicht erreicht. Die basierend auf dem Cox-Modell geschätzten Ereigniszeitanalysen zeigen für keinen der Endpunkte Jegliche UE, Schwere UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, einen statistisch signifikanten Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE zwischen Isa-VRd und VRd (siehe Tabelle 4-62).

Abbildung 4-100 bis Abbildung 4-103 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte der Sicherheit und Verträglichkeit für das SAF.

**Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtpopulation**

Number at Risk

|         |     |   |   |   |   |   |   |   |
|---------|-----|---|---|---|---|---|---|---|
| VRd     | 181 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Isa-VRd | 263 | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |

Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE (SAF) – Gesamtpopulation

Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason;

SAF: Sicherheitsanalyseset (Safety Analysis Set); UE: Unerwünschtes Ereignis; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

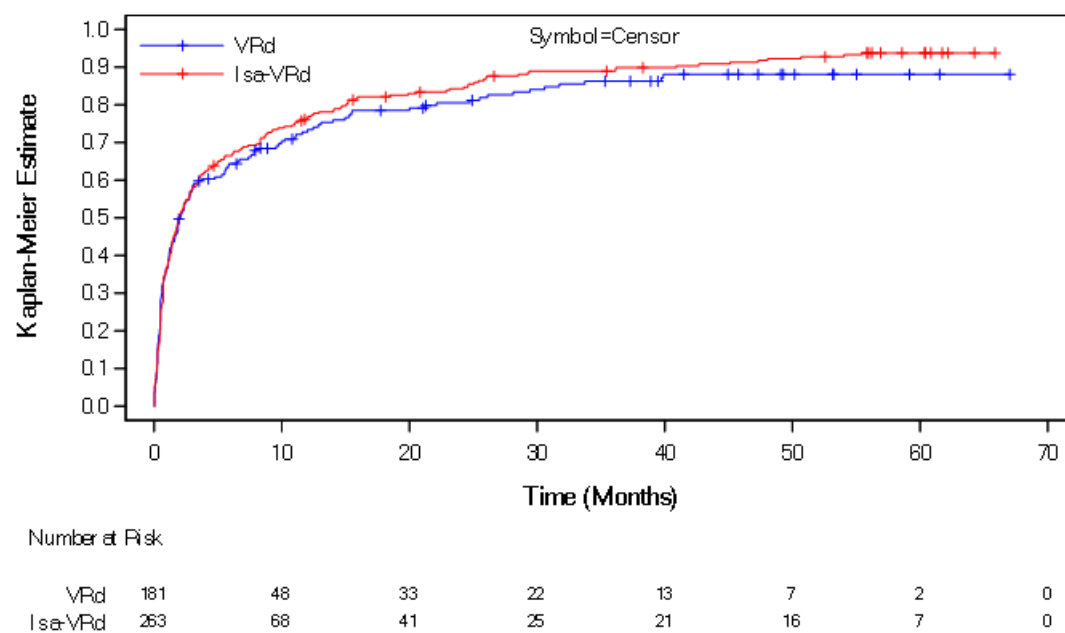


Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) (SAF) – Gesamtpopulation

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; SAF: Sicherheitsanalyseset (Safety Analysis Set);

UE: Unerwünschtes Ereignis; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

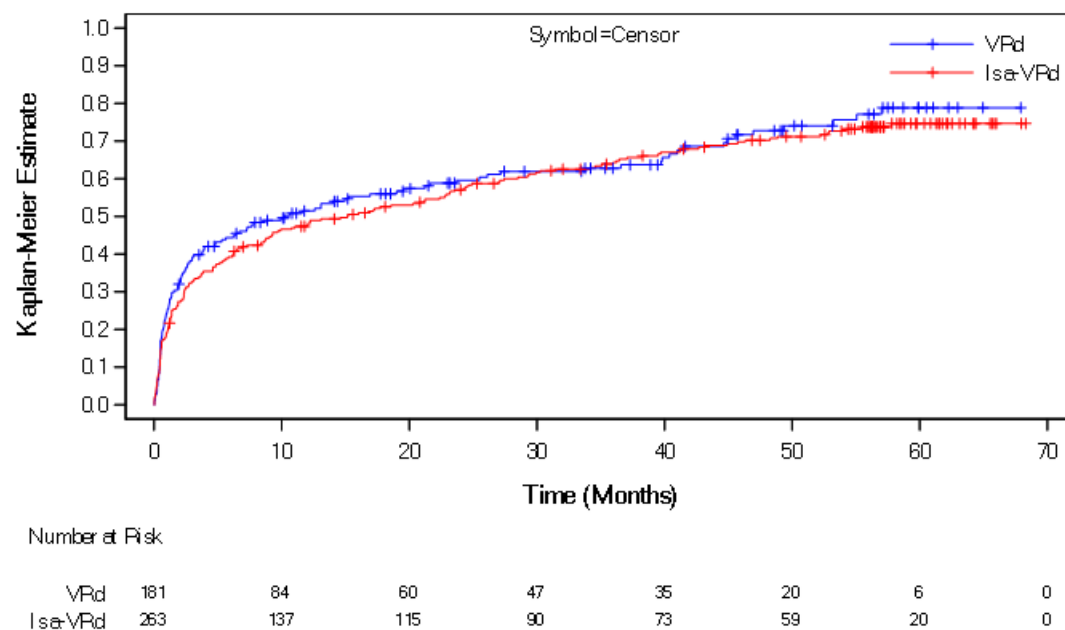


Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUE (SAF) – Gesamtpopulation

Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason;

SAF: Sicherheitsanalyseset (Safety Analysis Set); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;

VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

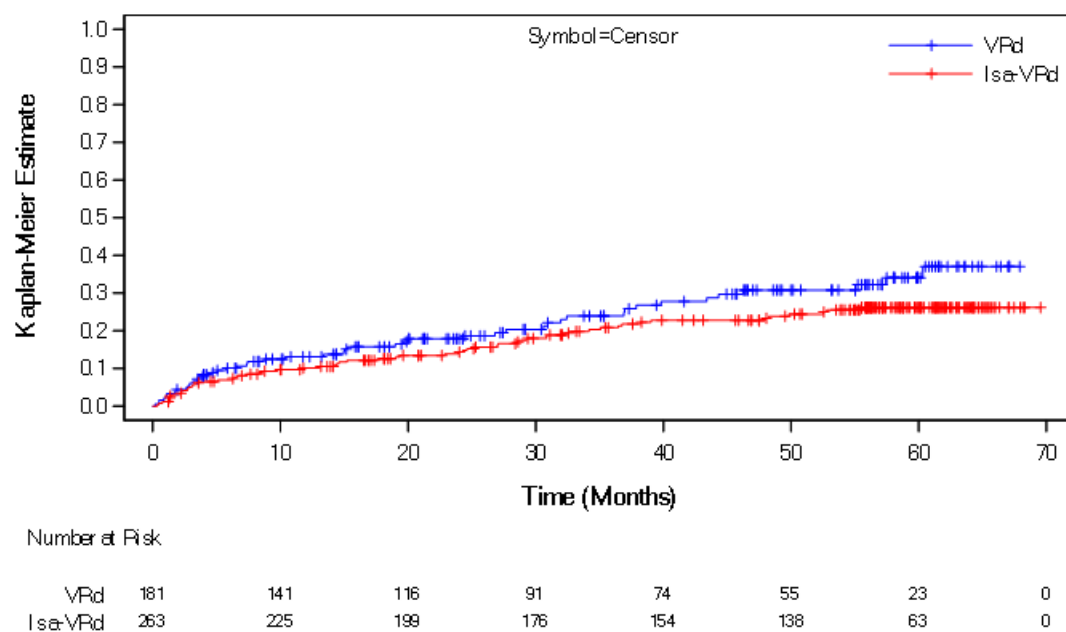


Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten (SAF) – Gesamtpopulation

Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason;

SAF: Sicherheitsanalyseset (Safety Analysis Set); UE: Unerwünschtes Ereignis; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b



### Kaplan-Meier-Kurven für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

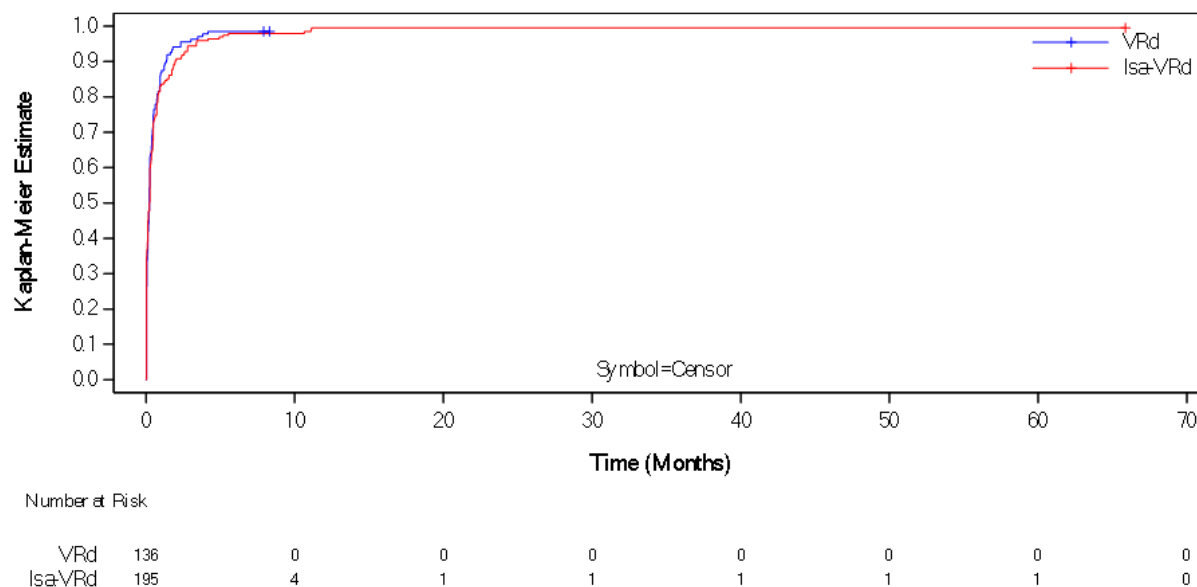


Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE (SAF) - Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; SAF: Sicherheitsanalyseset (Safety Analysis Set); UE: Unerwünschtes Ereignis; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

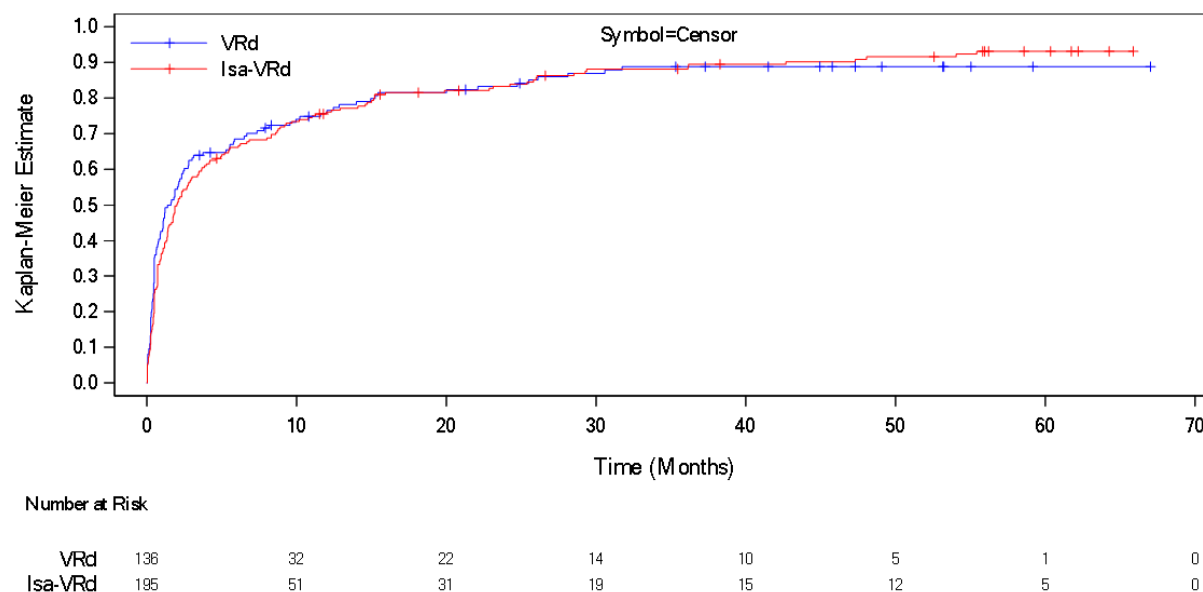


Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) (SAF) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; SAF: Sicherheitsanalyseset (Safety Analysis Set); UE: Unerwünschtes Ereignis; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

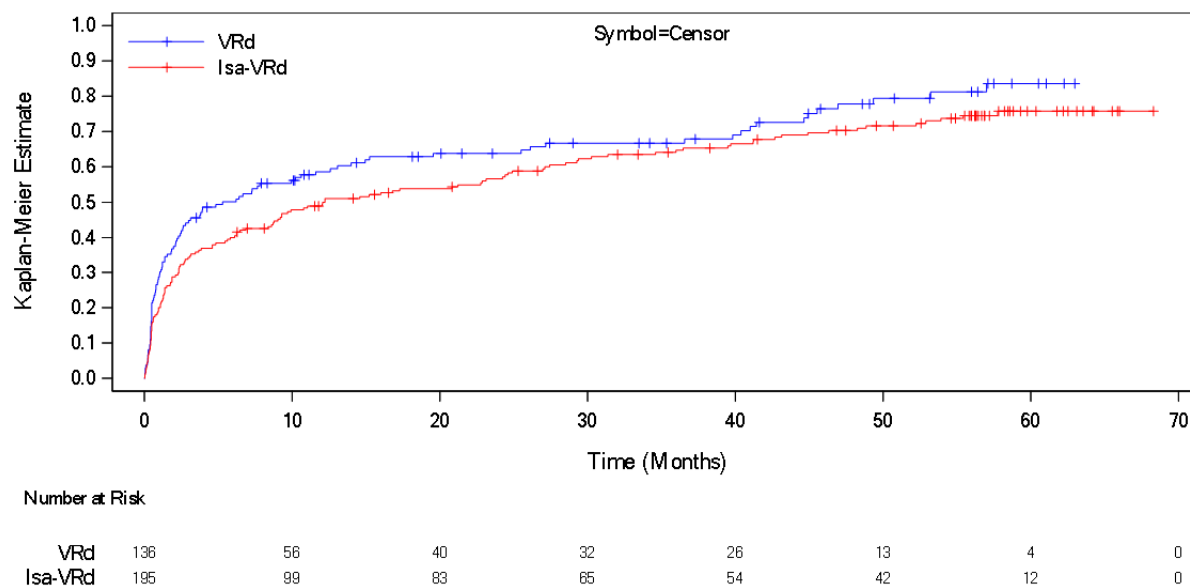


Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUE (SAF) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; SAF: Sicherheitsanalyseset (Safety Analysis Set); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

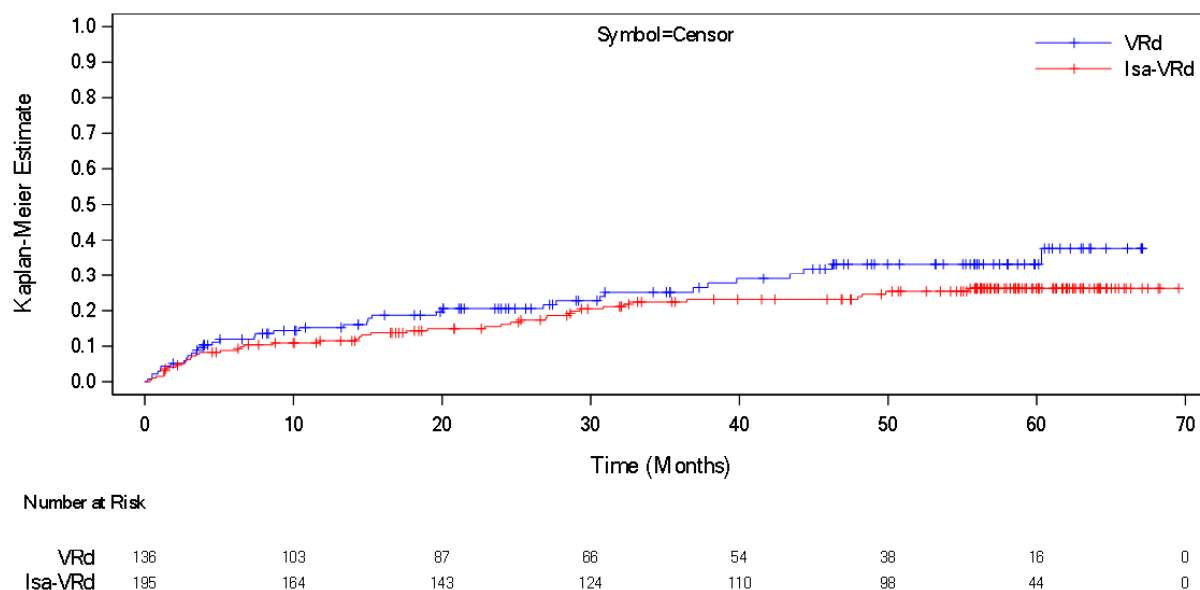


Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten (SAF) – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; SAF: Sicherheitsanalyseset (Safety Analysis Set); UE: Unerwünschtes Ereignis; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2024b

Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das bei  $\geq 10\%$  der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten ist, nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

| SOC/PT                                              | Isa-VRd        |                                        | VRd           |                                        | Isa-VRd vs. VRd                               |                              |
|-----------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------|---------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
|                                                     | n/N (%)        | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>IMROZ - Gesamtpopulation</b>                     |                |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b> |                |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                              | 112/263 (42,6) | NE [29,7; NE]                          | 66/181 (36,5) | 58,6 [33,1; NE]                        | 1,14 [0,84; 1,55] 0,3941                      | 0,3921                       |
| Neutropenie                                         | 79/263 (30,0)  | NE [NE; NE]                            | 39/181 (21,5) | NE [NE; NE]                            | 1,34 [0,91; 1,97] 0,1363                      | 0,1343                       |
| Thrombozytopenie                                    | 38/263 (14,4)  | NE [NE; NE]                            | 23/181 (12,7) | NE [NE; NE]                            | 1,07 [0,64; 1,79] 0,8047                      | 0,8026                       |

| SOC/PT                                          | Isa-VRd        |                                        | VRd            |                                        | Isa-VRd vs. VRd                               |                              |
|-------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------|----------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
|                                                 | n/N (%)        | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)        | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c</sup> |
| Anämie                                          | 15/263 (5,7)   | NE [NE; NE]                            | 16/181 (8,8)   | NE [NE; NE]                            | 0,55 [0,27; 1,12] 0,0974                      | 0,0925                       |
| <b>Herzerkrankungen</b>                         |                |                                        |                |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                          | 59/263 (22,4)  | NE [NE; NE]                            | 42/181 (23,2)  | NE [NE; NE]                            | 0,82 [0,55; 1,21] 0,3160                      | 0,3150                       |
| Vorhofflimmern                                  | 21/263 (8,0)   | NE [NE; NE]                            | 16/181 (8,8)   | NE [NE; NE]                            | 0,77 [0,40; 1,47] 0,4217                      | 0,4204                       |
| <b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b> |                |                                        |                |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                          | 38/263 (14,4)  | NE [NE; NE]                            | 23/181 (12,7)  | NE [NE; NE]                            | 1,01 [0,60; 1,69] 0,9768                      | 0,9768                       |
| Vertigo                                         | 14/263 (5,3)   | NE [NE; NE]                            | 10/181 (5,5)   | NE [NE; NE]                            | 0,86 [0,38; 1,94] 0,7190                      | 0,7187                       |
| <b>Endokrine Erkrankungen</b>                   |                |                                        |                |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                          | 15/263 (5,7)   | NE [NE; NE]                            | 9/181 (5,0)    | NE [NE; NE]                            | 1,00 [0,44; 2,29] 0,9977                      | 0,9977                       |
| <b>Augenerkrankungen</b>                        |                |                                        |                |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                          | 135/263 (51,3) | 28,2 [24,1; 36,1]                      | 66/181 (36,5)  | 51,2 [24,9; NE]                        | 1,28 [0,95; 1,71] 0,1056                      | 0,1045                       |
| Katarakt                                        | 100/263 (38,0) | 65,0 [36,0; NE]                        | 46/181 (25,4)  | NE [51,2; NE]                          | 1,31 [0,92; 1,85] 0,1324                      | 0,1310                       |
| Sehen verschwommen                              | 11/263 (4,2)   | NE [NE; NE]                            | 3/181 (1,7)    | NE [NE; NE]                            | 2,31 [0,64; 8,28] 0,1999                      | 0,1871                       |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>  |                |                                        |                |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                          | 207/263 (78,7) | 2,5 [1,6; 4,4]                         | 143/181 (79,0) | 1,7 [1,0; 2,8]                         | 0,89 [0,72; 1,10] 0,2908                      | 0,2866                       |
| Diarrhö                                         | 144/263 (54,8) | 26,6 [17,1; 38,6]                      | 88/181 (48,6)  | 32,4 [17,5; 47,4]                      | 1,01 [0,77; 1,31] 0,9687                      | 0,9686                       |
| Obstipation                                     | 94/263 (35,7)  | NE [NE; NE]                            | 74/181 (40,9)  | NE [41,8; NE]                          | 0,84 [0,62; 1,15] 0,2766                      | 0,2735                       |

| SOC/PT                                                              | Isa-VRd        |                                        | VRd            |                                        | Isa-VRd vs. VRd                               |                              |
|---------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------|----------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                     | n/N (%)        | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)        | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c</sup> |
| Übelkeit                                                            | 42/263 (16,0)  | NE [NE; NE]                            | 29/181 (16,0)  | NE [NE; NE]                            | 0,95 [0,59; 1,53] 0,8379                      | 0,8385                       |
| Erbrechen                                                           | 28/263 (10,6)  | NE [NE; NE]                            | 14/181 (7,7)   | NE [NE; NE]                            | 1,28 [0,67; 2,43] 0,4556                      | 0,4544                       |
| Abdominal-schmerz                                                   | 20/263 (7,6)   | NE [NE; NE]                            | 16/181 (8,8)   | NE [NE; NE]                            | 0,76 [0,39; 1,46] 0,4075                      | 0,4059                       |
| Schmerzen Oberbauch                                                 | 16/263 (6,1)   | NE [NE; NE]                            | 10/181 (5,5)   | NE [NE; NE]                            | 0,95 [0,43; 2,09] 0,8907                      | 0,8914                       |
| Dyspepsie                                                           | 15/263 (5,7)   | NE [NE; NE]                            | 10/181 (5,5)   | NE [NE; NE]                            | 0,94 [0,42; 2,10] 0,8851                      | 0,8858                       |
| Zahnschmerzen                                                       | 12/263 (4,6)   | NE [NE; NE]                            | 4/181 (2,2)    | NE [NE; NE]                            | 1,72 [0,55; 5,33] 0,3506                      | 0,3444                       |
| Bauch aufgetrieben                                                  | 11/263 (4,2)   | NE [NE; NE]                            | 8/181 (4,4)    | NE [NE; NE]                            | 0,87 [0,35; 2,16] 0,7583                      | 0,7581                       |
| Gastroösophageale Reflux-erkrankung                                 | 11/263 (4,2)   | NE [NE; NE]                            | 3/181 (1,7)    | NE [NE; NE]                            | 2,08 [0,58; 7,48] 0,2626                      | 0,2522                       |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> |                |                                        |                |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                              | 193/263 (73,4) | 2,8 [1,8; 4,4]                         | 131/181 (72,4) | 2,3 [1,6; 3,7]                         | 0,94 [0,75; 1,17] 0,5721                      | 0,5714                       |
| Ermüdung                                                            | 91/263 (34,6)  | NE [NE; NE]                            | 48/181 (26,5)  | NE [60,2; NE]                          | 1,26 [0,89; 1,79] 0,1957                      | 0,1935                       |
| Ödem peripher                                                       | 86/263 (32,7)  | NE [NE; NE]                            | 59/181 (32,6)  | NE [NE; NE]                            | 0,95 [0,68; 1,33] 0,7741                      | 0,7746                       |
| Asthenie                                                            | 57/263 (21,7)  | NE [NE; NE]                            | 44/181 (24,3)  | NE [NE; NE]                            | 0,79 [0,53; 1,17] 0,2329                      | 0,2314                       |
| Fieber                                                              | 42/263 (16,0)  | NE [NE; NE]                            | 21/181 (11,6)  | NE [NE; NE]                            | 1,22 [0,72; 2,06] 0,4546                      | 0,4538                       |
| Periphere Schwellung                                                | 22/263 (8,4)   | NE [NE; NE]                            | 10/181 (5,5)   | NE [NE; NE]                            | 1,50 [0,71; 3,17] 0,2889                      | 0,2853                       |

| SOC/PT                                         | Isa-VRd        |                                        | VRd            |                                        | Isa-VRd vs. VRd                               |                              |
|------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------|----------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
|                                                | n/N (%)        | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)        | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c</sup> |
| Grippeähnliche Erkrankung                      | 14/263 (5,3)   | NE [NE; NE]                            | 11/181 (6,1)   | NE [NE; NE]                            | 0,73 [0,33; 1,61] 0,4358                      | 0,4339                       |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>           |                |                                        |                |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                         | 23/263 (8,7)   | NE [NE; NE]                            | 9/181 (5,0)    | NE [NE; NE]                            | 1,45 [0,67; 3,14] 0,3489                      | 0,3460                       |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>           |                |                                        |                |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                         | 26/263 (9,9)   | NE [NE; NE]                            | 10/181 (5,5)   | NE [NE; NE]                            | 1,55 [0,75; 3,22] 0,2408                      | 0,2368                       |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b> |                |                                        |                |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                         | 240/263 (91,3) | 3,2 [2,3; 4,6]                         | 157/181 (86,7) | 3,2 [2,0; 4,7]                         | 1,03 [0,84; 1,26] 0,7820                      | 0,7806                       |
| Infektion der oberen Atemwege                  | 90/263 (34,2)  | NE [NE; NE]                            | 61/181 (33,7)  | NE [38,5; NE]                          | 0,95 [0,69; 1,32] 0,7560                      | 0,7571                       |
| Pneumonie                                      | 79/263 (30,0)  | NE [NE; NE]                            | 35/181 (19,3)  | NE [NE; NE]                            | 1,37 [0,92; 2,04] 0,1214                      | 0,1197                       |
| COVID-19                                       | 59/263 (22,4)  | NE [NE; NE]                            | 30/181 (16,6)  | NE [55,1; NE]                          | 0,95 [0,61; 1,48] 0,8209                      | 0,8224                       |
| Bronchitis                                     | 58/263 (22,1)  | NE [NE; NE]                            | 32/181 (17,7)  | NE [NE; NE]                            | 1,10 [0,72; 1,70] 0,6582                      | 0,6580                       |
| Nasopharyngitis                                | 46/263 (17,5)  | NE [NE; NE]                            | 25/181 (13,8)  | NE [NE; NE]                            | 1,09 [0,67; 1,78] 0,7170                      | 0,7169                       |
| Harnwegsinfektion                              | 37/263 (14,1)  | NE [NE; NE]                            | 27/181 (14,9)  | NE [62,2; NE]                          | 0,80 [0,49; 1,31] 0,3757                      | 0,3746                       |
| COVID-19-Lungenentzündung                      | 21/263 (8,0)   | NE [NE; NE]                            | 8/181 (4,4)    | NE [NE; NE]                            | 1,32 [0,58; 2,98] 0,5037                      | 0,5022                       |
| Grippe                                         | 21/263 (8,0)   | NE [NE; NE]                            | 9/181 (5,0)    | NE [NE; NE]                            | 1,29 [0,59; 2,84] 0,5192                      | 0,5180                       |
| Infektion der unteren Atemwege                 | 21/263 (8,0)   | NE [NE; NE]                            | 10/181 (5,5)   | NE [NE; NE]                            | 1,36 [0,64; 2,89] 0,4261                      | 0,4242                       |

| SOC/PT                                                                    | Isa-VRd        |                                        | VRd           |                                        | Isa-VRd vs. VRd                               |                              |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------|---------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                           | n/N (%)        | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c</sup> |
| Rhinitis                                                                  | 21/263 (8,0)   | NE [NE; NE]                            | 13/181 (7,2)  | NE [NE; NE]                            | 0,94 [0,47; 1,88] 0,8592                      | 0,8591                       |
| Gastroenteritis                                                           | 17/263 (6,5)   | NE [NE; NE]                            | 6/181 (3,3)   | NE [NE; NE]                            | 1,63 [0,64; 4,15] 0,3037                      | 0,2986                       |
| Herpes zoster                                                             | 15/263 (5,7)   | NE [NE; NE]                            | 10/181 (5,5)  | NE [NE; NE]                            | 0,85 [0,38; 1,89] 0,6821                      | 0,6818                       |
| Konjunktivitis                                                            | 14/263 (5,3)   | NE [NE; NE]                            | 13/181 (7,2)  | NE [NE; NE]                            | 0,65 [0,30; 1,38] 0,2577                      | 0,2539                       |
| Zellulitis                                                                | 13/263 (4,9)   | NE [NE; NE]                            | 4/181 (2,2)   | NE [NE; NE]                            | 2,03 [0,66; 6,23] 0,2163                      | 0,2068                       |
| Atemwegs-<br>infektion                                                    | 10/263 (3,8)   | NE [NE; NE]                            | 5/181 (2,8)   | NE [NE; NE]                            | 1,06 [0,36; 3,10] 0,9215                      | 0,9208                       |
| Sinusitis                                                                 | 10/263 (3,8)   | NE [NE; NE]                            | 5/181 (2,8)   | NE [NE; NE]                            | 1,21 [0,41; 3,55] 0,7257                      | 0,7252                       |
| Virale Infektion<br>der oberen<br>Atemwege                                | 9/263 (3,4)    | NE [NE; NE]                            | 12/181 (6,6)  | NE [NE; NE]                            | 0,42 [0,18; 1,00] 0,0491                      | 0,0424                       |
| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b> |                |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                    | 133/263 (50,6) | 44,1 [35,3; 53,8]                      | 53/181 (29,3) | NE [61,3; NE]                          | 1,90 [1,38; 2,61] < 0,0001                    | < 0,0001                     |
| Reaktion im<br>Zusammenhang<br>mit einer<br>Infusion                      | 62/263 (23,6)  | NE [NE; NE]                            | 2/181 (1,1)   | NE [NE; NE]                            | 21,48 [5,25; 87,80] < 0,0001                  | < 0,0001                     |
| Sturz                                                                     | 50/263 (19,0)  | NE [NE; NE]                            | 29/181 (16,0) | NE [NE; NE]                            | 1,02 [0,65; 1,62] 0,9274                      | 0,9272                       |
| Unabsichtliche<br>Überdosierung                                           | 14/263 (5,3)   | NE [NE; NE]                            | 5/181 (2,8)   | NE [NE; NE]                            | 1,89 [0,68; 5,25] 0,2218                      | 0,2140                       |
| Kontusion                                                                 | 13/263 (4,9)   | NE [NE; NE]                            | 11/181 (6,1)  | NE [NE; NE]                            | 0,67 [0,30; 1,49] 0,3220                      | 0,3187                       |



| SOC/PT                                                          | Isa-VRd        |                                        | VRd            |                                        | Isa-VRd vs. VRd                               |                              |
|-----------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------|----------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                 | n/N (%)        | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)        | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>Untersuchungen</b>                                           |                |                                        |                |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                          | 56/263 (21,3)  | NE [NE; NE]                            | 37/181 (20,4)  | NE [NE; NE]                            | 0,94 [0,62; 1,43] 0,7856                      | 0,7867                       |
| Gewicht, erniedrigt                                             | 17/263 (6,5)   | NE [NE; NE]                            | 15/181 (8,3)   | NE [NE; NE]                            | 0,71 [0,36; 1,43] 0,3428                      | 0,3405                       |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                    |                |                                        |                |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                          | 79/263 (30,0)  | NE [63,3; NE]                          | 66/181 (36,5)  | NE [47,1; NE]                          | 0,68 [0,49; 0,95] 0,0238                      | 0,0227                       |
| Appetit vermindert                                              | 34/263 (12,9)  | NE [NE; NE]                            | 30/181 (16,6)  | NE [NE; NE]                            | 0,73 [0,44; 1,19] 0,2061                      | 0,2038                       |
| Hypokaliämie                                                    | 10/263 (3,8)   | NE [NE; NE]                            | 3/181 (1,7)    | NE [NE; NE]                            | 2,06 [0,57; 7,50] 0,2726                      | 0,2622                       |
| Dehydratation                                                   | 4/263 (1,5)    | NE [NE; NE]                            | 12/181 (6,6)   | NE [NE; NE]                            | 0,21 [0,07; 0,64] 0,0064                      | 0,0026                       |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b> |                |                                        |                |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                          | 158/263 (60,1) | 12,8 [7,4; 22,5]                       | 113/181 (62,4) | 11,5 [5,1; 18,2]                       | 0,85 [0,66; 1,08] 0,1790                      | 0,1765                       |
| Rücken-schmerzen                                                | 58/263 (22,1)  | NE [NE; NE]                            | 31/181 (17,1)  | NE [NE; NE]                            | 1,15 [0,74; 1,78] 0,5300                      | 0,5292                       |
| Arthralgie                                                      | 50/263 (19,0)  | NE [NE; NE]                            | 36/181 (19,9)  | NE [NE; NE]                            | 0,81 [0,53; 1,25] 0,3441                      | 0,3431                       |
| Muskelspasmen                                                   | 38/263 (14,4)  | NE [NE; NE]                            | 22/181 (12,2)  | NE [NE; NE]                            | 1,12 [0,66; 1,90] 0,6642                      | 0,6640                       |
| Schmerz in einer Extremität                                     | 27/263 (10,3)  | NE [NE; NE]                            | 21/181 (11,6)  | NE [NE; NE]                            | 0,74 [0,42; 1,31] 0,3036                      | 0,3016                       |
| Muskuläre Schwäche                                              | 25/263 (9,5)   | NE [NE; NE]                            | 17/181 (9,4)   | NE [NE; NE]                            | 0,95 [0,51; 1,76] 0,8723                      | 0,8729                       |
| Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend                 | 16/263 (6,1)   | NE [NE; NE]                            | 10/181 (5,5)   | NE [NE; NE]                            | 0,97 [0,44; 2,15] 0,9465                      | 0,9467                       |

| SOC/PT                                                                                         | Isa-VRd        |                                        | VRd            |                                        | Isa-VRd vs. VRd                               |                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------|----------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                                                | n/N (%)        | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)        | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c</sup> |
| Myalgie                                                                                        | 16/263 (6,1)   | NE [NE; NE]                            | 11/181 (6,1)   | NE [NE; NE]                            | 0,89 [0,41; 1,93] 0,7720                      | 0,7718                       |
| Knochen-schmerzen                                                                              | 10/263 (3,8)   | NE [NE; NE]                            | 17/181 (9,4)   | NE [NE; NE]                            | 0,37 [0,17; 0,80] 0,0122                      | 0,0089                       |
| Osteoarthritis                                                                                 | 10/263 (3,8)   | NE [NE; NE]                            | 13/181 (7,2)   | NE [NE; NE]                            | 0,39 [0,17; 0,89] 0,0257                      | 0,0207                       |
| Pathologische Fraktur                                                                          | 10/263 (3,8)   | NE [NE; NE]                            | 12/181 (6,6)   | NE [NE; NE]                            | 0,54 [0,23; 1,25] 0,1525                      | 0,1461                       |
| <b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b> |                |                                        |                |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                                         | 50/263 (19,0)  | NE [NE; NE]                            | 18/181 (9,9)   | NE [NE; NE]                            | 1,56 [0,91; 2,68] 0,1050                      | 0,1019                       |
| Plattenepithel-karzinom der Haut                                                               | 11/263 (4,2)   | NE [NE; NE]                            | 4/181 (2,2)    | NE [NE; NE]                            | 1,41 [0,45; 4,43] 0,5575                      | 0,5555                       |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                                                          |                |                                        |                |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                                         | 212/263 (80,6) | 2,8 [2,3; 3,2]                         | 148/181 (81,8) | 2,3 [1,7; 2,8]                         | 0,89 [0,72; 1,10] 0,2818                      | 0,2779                       |
| Periphere sensorische Neuropathie                                                              | 143/263 (54,4) | 5,0 [3,8; 25,1]                        | 110/181 (60,8) | 3,1 [2,8; 4,3]                         | 0,79 [0,62; 1,02] 0,0669                      | 0,0650                       |
| Schwindel-gefühl                                                                               | 33/263 (12,5)  | NE [NE; NE]                            | 22/181 (12,2)  | NE [NE; NE]                            | 0,98 [0,57; 1,68] 0,9363                      | 0,9364                       |
| Parästhesie                                                                                    | 26/263 (9,9)   | NE [NE; NE]                            | 13/181 (7,2)   | NE [NE; NE]                            | 1,33 [0,68; 2,59] 0,4044                      | 0,4027                       |
| Kopfschmerzen                                                                                  | 22/263 (8,4)   | NE [NE; NE]                            | 14/181 (7,7)   | NE [NE; NE]                            | 0,98 [0,50; 1,92] 0,9588                      | 0,9589                       |
| Tremor                                                                                         | 21/263 (8,0)   | NE [NE; NE]                            | 16/181 (8,8)   | NE [NE; NE]                            | 0,89 [0,46; 1,71] 0,7279                      | 0,7276                       |
| Dysgeusie                                                                                      | 19/263 (7,2)   | NE [NE; NE]                            | 8/181 (4,4)    | NE [NE; NE]                            | 1,58 [0,69; 3,62] 0,2780                      | 0,2736                       |
| Synkope                                                                                        | 15/263 (5,7)   | NE [NE; NE]                            | 12/181 (6,6)   | NE [NE; NE]                            | 0,75 [0,35; 1,61] 0,4589                      | 0,4573                       |

| SOC/PT                                                            | Isa-VRd        |                                        | VRd           |                                        | Isa-VRd vs. VRd                               |                              |
|-------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------|---------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                   | n/N (%)        | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c</sup> |
| Periphere sensomotorische Neuropathie                             | 14/263 (5,3)   | NE [NE; NE]                            | 14/181 (7,7)  | NE [NE; NE]                            | 0,65 [0,31; 1,36] 0,2503                      | 0,2465                       |
| Ischialgie                                                        | 13/263 (4,9)   | NE [NE; NE]                            | 8/181 (4,4)   | NE [NE; NE]                            | 0,95 [0,39; 2,29] 0,9004                      | 0,9011                       |
| Präsynkope                                                        | 11/263 (4,2)   | NE [NE; NE]                            | 6/181 (3,3)   | NE [NE; NE]                            | 1,23 [0,45; 3,32] 0,6861                      | 0,6855                       |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                                |                |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                            | 94/263 (35,7)  | NE [NE; NE]                            | 65/181 (35,9) | NE [53,8; NE]                          | 0,93 [0,68; 1,27] 0,6486                      | 0,6472                       |
| Schlaflosigkeit                                                   | 59/263 (22,4)  | NE [NE; NE]                            | 44/181 (24,3) | NE [NE; NE]                            | 0,88 [0,59; 1,30] 0,5127                      | 0,5106                       |
| Depression                                                        | 16/263 (6,1)   | NE [NE; NE]                            | 8/181 (4,4)   | NE [NE; NE]                            | 1,21 [0,52; 2,84] 0,6539                      | 0,6533                       |
| Angst                                                             | 13/263 (4,9)   | NE [NE; NE]                            | 12/181 (6,6)  | NE [NE; NE]                            | 0,70 [0,32; 1,54] 0,3737                      | 0,3710                       |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                       |                |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                            | 57/263 (21,7)  | NE [NE; NE]                            | 32/181 (17,7) | NE [NE; NE]                            | 1,11 [0,72; 1,72] 0,6267                      | 0,6264                       |
| Chronische Nieren-erkrankung                                      | 13/263 (4,9)   | NE [NE; NE]                            | 4/181 (2,2)   | NE [NE; NE]                            | 2,03 [0,66; 6,25] 0,2147                      | 0,2052                       |
| Akute Nieren-schädigung                                           | 11/263 (4,2)   | NE [NE; NE]                            | 7/181 (3,9)   | NE [NE; NE]                            | 0,92 [0,35; 2,38] 0,8604                      | 0,8604                       |
| Dysurie                                                           | 10/263 (3,8)   | NE [NE; NE]                            | 3/181 (1,7)   | NE [NE; NE]                            | 2,07 [0,57; 7,53] 0,2708                      | 0,2605                       |
| <b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>      |                |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                            | 29/263 (11,0)  | NE [NE; NE]                            | 10/181 (5,5)  | NE [NE; NE]                            | 1,66 [0,81; 3,42] 0,1664                      | 0,1616                       |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> |                |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                            | 103/263 (39,2) | NE [53,0; NE]                          | 88/181 (48,6) | 33,0 [17,0; 62,0]                      | 0,73 [0,55; 0,97] 0,0293                      | 0,0285                       |

| SOC/PT                                                | Isa-VRd        |                                        | VRd           |                                        | Isa-VRd vs. VRd                               |                              |
|-------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------|---------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
|                                                       | n/N (%)        | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c</sup> |
| Husten                                                | 43/263 (16,3)  | NE [NE; NE]                            | 24/181 (13,3) | NE [NE; NE]                            | 1,13 [0,68; 1,86] 0,6427                      | 0,6424                       |
| Dyspnoe                                               | 29/263 (11,0)  | NE [NE; NE]                            | 25/181 (13,8) | NE [NE; NE]                            | 0,68 [0,40; 1,17] 0,1621                      | 0,1596                       |
| Husten mit Auswurf                                    | 15/263 (5,7)   | NE [NE; NE]                            | 4/181 (2,2)   | NE [NE; NE]                            | 2,37 [0,78; 7,15] 0,1266                      | 0,1153                       |
| Lungenembolie                                         | 13/263 (4,9)   | NE [NE; NE]                            | 13/181 (7,2)  | NE [NE; NE]                            | 0,62 [0,29; 1,34] 0,2253                      | 0,2209                       |
| Rhinorrhö                                             | 12/263 (4,6)   | NE [NE; NE]                            | 3/181 (1,7)   | NE [NE; NE]                            | 2,34 [0,66; 8,31] 0,1876                      | 0,1746                       |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b> |                |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                | 129/263 (49,0) | 40,4 [16,5; NE]                        | 91/181 (50,3) | 24,8 [8,3; NE]                         | 0,83 [0,63; 1,09] 0,1730                      | 0,1715                       |
| Ausschlag                                             | 52/263 (19,8)  | NE [NE; NE]                            | 36/181 (19,9) | NE [NE; NE]                            | 0,96 [0,63; 1,46] 0,8407                      | 0,8412                       |
| Pruritus                                              | 15/263 (5,7)   | NE [NE; NE]                            | 12/181 (6,6)  | NE [NE; NE]                            | 0,76 [0,35; 1,62] 0,4696                      | 0,4681                       |
| Ausschlag makulo-papulös                              | 15/263 (5,7)   | NE [NE; NE]                            | 6/181 (3,3)   | NE [NE; NE]                            | 1,67 [0,65; 4,31] 0,2885                      | 0,2830                       |
| Keratosis actinica                                    | 12/263 (4,6)   | NE [NE; NE]                            | 5/181 (2,8)   | NE [NE; NE]                            | 1,27 [0,45; 3,62] 0,6529                      | 0,6521                       |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>                              |                |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                | 80/263 (30,4)  | NE [NE; NE]                            | 64/181 (35,4) | NE [50,3; NE]                          | 0,75 [0,54; 1,04] 0,0856                      | 0,0843                       |
| Tiefe Venen-thrombose                                 | 23/263 (8,7)   | NE [NE; NE]                            | 20/181 (11,0) | NE [NE; NE]                            | 0,69 [0,38; 1,25] 0,2182                      | 0,2155                       |
| Hypertonie                                            | 20/263 (7,6)   | NE [NE; NE]                            | 15/181 (8,3)  | NE [NE; NE]                            | 0,79 [0,41; 1,55] 0,5000                      | 0,4990                       |
| Hypotonie                                             | 18/263 (6,8)   | NE [NE; NE]                            | 19/181 (10,5) | NE [NE; NE]                            | 0,61 [0,32; 1,17] 0,1353                      | 0,1311                       |

| SOC/PT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Isa-VRd     |                                        | VRd          |                                        | Isa-VRd vs. VRd                               |                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------|--------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | n/N (%)     | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)      | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c</sup> |
| Orthostase-syndrom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 9/263 (3,4) | NE [NE; NE]                            | 10/181 (5,5) | NE [NE; NE]                            | 0,59 [0,24; 1,45] 0,2511                      | 0,2453                       |
| Datenschnitt: 03.10.2023 (operativ), Analysepopulation: SAF<br>a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer.<br>b: Berechnet mittels Cox-Regression, mit den randomisierten Studienarmen als Kovariate.<br>c: Berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank Test.<br>COVID-19: Coronavirus Disease 2019; HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SAF: Sicherheitsanalyseset (Safety Analysis Set); SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.<br>Quelle: Sanofi 2024b |             |                                        |              |                                        |                                               |                              |

Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das bei  $\geq 10$  % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

| SOC/PT                                                                 | Isa-VRd       |                                        | VRd           |                                        | Isa-VRd vs. VRd                               |                              |
|------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------|---------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                        | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>IMROZ – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“</b> |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                    |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                 | 81/195 (41,5) | NE [25,4; NE]                          | 52/136 (38,2) | 58,6 [23,3; NE]                        | 1,05 [0,74; 1,49] 0,7763                      | 0,7743                       |
| Neutropenie                                                            | 52/195 (26,7) | NE [NE; NE]                            | 27/136 (19,9) | NE [NE; NE]                            | 1,29 [0,81; 2,05] 0,2845                      | 0,2824                       |
| Thrombozytopenie                                                       | 33/195 (16,9) | NE [NE; NE]                            | 21/136 (15,4) | NE [NE; NE]                            | 1,05 [0,60; 1,81] 0,8720                      | 0,8707                       |
| Anämie                                                                 | 13/195 (6,7)  | NE [NE; NE]                            | 16/136 (11,8) | NE [NE; NE]                            | 0,48 [0,23; 1,00] 0,0501                      | 0,0452                       |
| <b>Herzerkrankungen</b>                                                |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                 | 47/195 (24,1) | NE [NE; NE]                            | 40/136 (29,4) | NE [51,9; NE]                          | 0,67 [0,44; 1,02] 0,0637                      | 0,0619                       |

| SOC/PT                                          | Isa-VRd        |                                        | VRd            |                                        | Isa-VRd vs. VRd                               |                              |
|-------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------|----------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
|                                                 | n/N (%)        | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)        | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c</sup> |
| Vorhofflimmern                                  | 18/195 (9,2)   | NE [NE; NE]                            | 16/136 (11,8)  | NE [NE; NE]                            | 0,66 [0,33; 1,29] 0,2210                      | 0,2176                       |
| <b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b> |                |                                        |                |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                          | 28/195 (14,4)  | NE [NE; NE]                            | 17/136 (12,5)  | NE [NE; NE]                            | 1,01 [0,55; 1,84] 0,9788                      | 0,9788                       |
| <b>Endokrine Erkrankungen</b>                   |                |                                        |                |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                          | 12/195 (6,2)   | NE [NE; NE]                            | 8/136 (5,9)    | NE [NE; NE]                            | 0,90 [0,37; 2,20] 0,8160                      | 0,8159                       |
| <b>Augenerkrankungen</b>                        |                |                                        |                |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                          | 92/195 (47,2)  | 31,7 [24,2; 44,1]                      | 48/136 (35,3)  | NE [24,9; NE]                          | 1,19 [0,84; 1,69] 0,3299                      | 0,3290                       |
| Katarakt                                        | 64/195 (32,8)  | NE [49,0; NE]                          | 31/136 (22,8)  | NE [NE; NE]                            | 1,22 [0,80; 1,88] 0,3578                      | 0,3568                       |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>  |                |                                        |                |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                          | 146/195 (74,9) | 3,6 [1,7; 6,0]                         | 109/136 (80,1) | 1,3 [0,7; 2,5]                         | 0,76 [0,59; 0,98] 0,0310                      | 0,0290                       |
| Diarrhö                                         | 102/195 (52,3) | 28,8 [14,1; 45,5]                      | 62/136 (45,6)  | 37,7 [16,3; 47,4]                      | 1,02 [0,74; 1,40] 0,9087                      | 0,9084                       |
| Obstipation                                     | 63/195 (32,3)  | NE [NE; NE]                            | 58/136 (42,6)  | NE [9,1; NE]                           | 0,70 [0,49; 1,00] 0,0511                      | 0,0487                       |
| Übelkeit                                        | 31/195 (15,9)  | NE [NE; NE]                            | 24/136 (17,6)  | NE [NE; NE]                            | 0,86 [0,50; 1,46] 0,5694                      | 0,5685                       |
| Erbrechen                                       | 19/195 (9,7)   | NE [NE; NE]                            | 13/136 (9,6)   | NE [NE; NE]                            | 0,93 [0,46; 1,89] 0,8452                      | 0,8452                       |
| Schmerzen Oberbauch                             | 12/195 (6,2)   | NE [NE; NE]                            | 9/136 (6,6)    | NE [NE; NE]                            | 0,79 [0,33; 1,89] 0,5992                      | 0,5983                       |
| Abdominalschmerz                                | 11/195 (5,6)   | NE [NE; NE]                            | 14/136 (10,3)  | NE [NE; NE]                            | 0,48 [0,22; 1,06] 0,0686                      | 0,0625                       |
| Dyspepsie                                       | 11/195 (5,6)   | NE [NE; NE]                            | 8/136 (5,9)    | NE [NE; NE]                            | 0,89 [0,36; 2,22] 0,8076                      | 0,8075                       |

| SOC/PT                                                              | Isa-VRd        |                                        | VRd            |                                        | Isa-VRd vs. VRd                               |                              |
|---------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------|----------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                     | n/N (%)        | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)        | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c</sup> |
| Zahnschmerzen                                                       | 10/195 (5,1)   | NE [NE; NE]                            | 2/136 (1,5)    | NE [NE; NE]                            | 2,99 [0,65; 13,66] 0,1582                     | 0,1383                       |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> |                |                                        |                |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                              | 140/195 (71,8) | 2,8 [1,7; 5,7]                         | 101/136 (74,3) | 1,9 [1,3; 3,2]                         | 0,84 [0,65; 1,08] 0,1702                      | 0,1656                       |
| Ermüdung                                                            | 71/195 (36,4)  | NE [55,9; NE]                          | 37/136 (27,2)  | NE [NE; NE]                            | 1,28 [0,86; 1,91] 0,2193                      | 0,2167                       |
| Ödem peripher                                                       | 64/195 (32,8)  | NE [NE; NE]                            | 47/136 (34,6)  | NE [47,2; NE]                          | 0,89 [0,61; 1,29] 0,5303                      | 0,5291                       |
| Asthenie                                                            | 42/195 (21,5)  | NE [NE; NE]                            | 34/136 (25,0)  | NE [60,6; NE]                          | 0,75 [0,47; 1,18] 0,2080                      | 0,2061                       |
| Fieber                                                              | 32/195 (16,4)  | NE [NE; NE]                            | 18/136 (13,2)  | NE [NE; NE]                            | 1,10 [0,62; 1,96] 0,7505                      | 0,7504                       |
| Periphere Schwellung                                                | 16/195 (8,2)   | NE [NE; NE]                            | 10/136 (7,4)   | NE [NE; NE]                            | 1,09 [0,49; 2,40] 0,8320                      | 0,8319                       |
| Grippeähnliche Erkrankung                                           | 10/195 (5,1)   | NE [NE; NE]                            | 10/136 (7,4)   | NE [NE; NE]                            | 0,60 [0,25; 1,43] 0,2479                      | 0,2426                       |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>                                |                |                                        |                |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                              | 16/195 (8,2)   | NE [NE; NE]                            | 7/136 (5,1)    | NE [NE; NE]                            | 1,32 [0,54; 3,21] 0,5472                      | 0,5459                       |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                                |                |                                        |                |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                              | 19/195 (9,7)   | NE [NE; NE]                            | 8/136 (5,9)    | NE [NE; NE]                            | 1,37 [0,60; 3,15] 0,4527                      | 0,4507                       |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                      |                |                                        |                |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                              | 178/195 (91,3) | 3,3 [2,3; 4,7]                         | 117/136 (86,0) | 3,2 [2,1; 5,1]                         | 1,05 [0,83; 1,32] 0,6952                      | 0,6928                       |
| Infektion der oberen Atemwege                                       | 65/195 (33,3)  | NE [NE; NE]                            | 47/136 (34,6)  | NE [30,3; NE]                          | 0,89 [0,61; 1,29] 0,5369                      | 0,5365                       |
| Pneumonie                                                           | 60/195 (30,8)  | NE [NE; NE]                            | 25/136 (18,4)  | NE [NE; NE]                            | 1,47 [0,92; 2,35] 0,1055                      | 0,1032                       |

| SOC/PT                                                                    | Isa-VRd       |                                        | VRd           |                                        | Isa-VRd vs. VRd                               |                              |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------|---------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                           | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c</sup> |
| COVID-19                                                                  | 40/195 (20,5) | NE [NE; NE]                            | 19/136 (14,0) | NE [52,2; NE]                          | 1,02 [0,59; 1,76] 0,9495                      | 0,9494                       |
| Bronchitis                                                                | 39/195 (20,0) | NE [NE; NE]                            | 20/136 (14,7) | NE [NE; NE]                            | 1,17 [0,68; 2,02] 0,5592                      | 0,5588                       |
| Nasopharyngitis                                                           | 35/195 (17,9) | NE [NE; NE]                            | 22/136 (16,2) | NE [NE; NE]                            | 0,96 [0,56; 1,65] 0,8935                      | 0,8939                       |
| Harnwegsinfektion                                                         | 32/195 (16,4) | NE [NE; NE]                            | 18/136 (13,2) | NE [NE; NE]                            | 1,08 [0,60; 1,92] 0,8026                      | 0,8026                       |
| Grippe                                                                    | 17/195 (8,7)  | NE [NE; NE]                            | 7/136 (5,1)   | NE [NE; NE]                            | 1,37 [0,56; 3,31] 0,4892                      | 0,4874                       |
| Infektion der unteren Atemwege                                            | 16/195 (8,2)  | NE [NE; NE]                            | 7/136 (5,1)   | NE [NE; NE]                            | 1,51 [0,62; 3,67] 0,3646                      | 0,3611                       |
| Rhinitis                                                                  | 16/195 (8,2)  | NE [NE; NE]                            | 11/136 (8,1)  | NE [NE; NE]                            | 0,85 [0,39; 1,83] 0,6714                      | 0,6711                       |
| COVID-19-Lungenentzündung                                                 | 15/195 (7,7)  | NE [NE; NE]                            | 6/136 (4,4)   | NE [NE; NE]                            | 1,25 [0,48; 3,22] 0,6456                      | 0,6449                       |
| Gastroenteritis                                                           | 12/195 (6,2)  | NE [NE; NE]                            | 5/136 (3,7)   | NE [NE; NE]                            | 1,39 [0,49; 3,96] 0,5360                      | 0,5341                       |
| Herpes zoster                                                             | 12/195 (6,2)  | NE [NE; NE]                            | 5/136 (3,7)   | NE [NE; NE]                            | 1,40 [0,49; 3,98] 0,5324                      | 0,5305                       |
| Konjunktivitis                                                            | 10/195 (5,1)  | NE [NE; NE]                            | 10/136 (7,4)  | NE [NE; NE]                            | 0,60 [0,25; 1,45] 0,2573                      | 0,2522                       |
| Virale Infektion der oberen Atemwege                                      | 8/195 (4,1)   | NE [NE; NE]                            | 11/136 (8,1)  | NE [NE; NE]                            | 0,40 [0,16; 1,01] 0,0523                      | 0,0448                       |
| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b> |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                    | 96/195 (49,2) | 45,6 [36,3; 58,7]                      | 46/136 (33,8) | 61,3 [47,6; NE]                        | 1,53 [1,08; 2,18] 0,0181                      | 0,0153                       |
| Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion                               | 46/195 (23,6) | NE [NE; NE]                            | 2/136 (1,5)   | NE [NE; NE]                            | 16,16 [3,92; 66,59] 0,0001                    | <0.0001                      |



| SOC/PT                                                          | Isa-VRd        |                                        | VRd           |                                        | Isa-VRd vs. VRd                               |                              |
|-----------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------|---------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                 | n/N (%)        | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c</sup> |
| Sturz                                                           | 42/195 (21,5)  | NE [NE; NE]                            | 25/136 (18,4) | NE [61,3; NE]                          | 1,02 [0,62; 1,68] 0,9277                      | 0,9275                       |
| Kontusion                                                       | 10/195 (5,1)   | NE [NE; NE]                            | 11/136 (8,1)  | NE [NE; NE]                            | 0,51 [0,22; 1,21] 0,1281                      | 0,1212                       |
| <b>Untersuchungen</b>                                           |                |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                          | 44/195 (22,6)  | NE [NE; NE]                            | 29/136 (21,3) | NE [NE; NE]                            | 0,97 [0,61; 1,56] 0,9092                      | 0,9093                       |
| Gewicht erniedrigt                                              | 14/195 (7,2)   | NE [NE; NE]                            | 11/136 (8,1)  | NE [NE; NE]                            | 0,80 [0,36; 1,78] 0,5898                      | 0,5891                       |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                    |                |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                          | 61/195 (31,3)  | NE [NE; NE]                            | 54/136 (39,7) | NE [25,5; NE]                          | 0,65 [0,45; 0,94] 0,0222                      | 0,0210                       |
| Appetit vermindert                                              | 31/195 (15,9)  | NE [NE; NE]                            | 25/136 (18,4) | NE [NE; NE]                            | 0,81 [0,47; 1,37] 0,4227                      | 0,4213                       |
| Dehydratation                                                   | 3/195 (1,5)    | NE [NE; NE]                            | 12/136 (8,8)  | NE [NE; NE]                            | 0,16 [0,04; 0,57] 0,0045                      | 0,0012                       |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b> |                |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                          | 116/195 (59,5) | 14,8 [7,2; 29,4]                       | 86/136 (63,2) | 6,7 [3,9; 15,8]                        | 0,79 [0,59; 1,04] 0,0952                      | 0,0932                       |
| Rücken-schmerzen                                                | 43/195 (22,1)  | NE [NE; NE]                            | 28/136 (20,6) | NE [NE; NE]                            | 0,93 [0,58; 1,50] 0,7619                      | 0,7616                       |
| Arthralgie                                                      | 39/195 (20,0)  | NE [NE; NE]                            | 31/136 (22,8) | NE [59,4; NE]                          | 0,75 [0,47; 1,20] 0,2264                      | 0,2247                       |
| Muskelspasmen                                                   | 23/195 (11,8)  | NE [NE; NE]                            | 15/136 (11,0) | NE [NE; NE]                            | 1,00 [0,52; 1,92] 0,9947                      | 0,9947                       |
| Muskuläre Schwäche                                              | 21/195 (10,8)  | NE [NE; NE]                            | 11/136 (8,1)  | NE [NE; NE]                            | 1,27 [0,61; 2,64] 0,5195                      | 0,5184                       |
| Schmerz in einer Extremität                                     | 20/195 (10,3)  | NE [NE; NE]                            | 19/136 (14,0) | NE [NE; NE]                            | 0,61 [0,33; 1,15] 0,1273                      | 0,1235                       |

| SOC/PT                                                                                         | Isa-VRd        |                                        | VRd            |                                        | Isa-VRd vs. VRd                               |                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------|----------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                                                | n/N (%)        | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)        | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c</sup> |
| Myalgie                                                                                        | 10/195 (5,1)   | NE [NE; NE]                            | 10/136 (7,4)   | NE [NE; NE]                            | 0,62 [0,26; 1,50] 0,2901                      | 0,2855                       |
| Osteoarthritis                                                                                 | 8/195 (4,1)    | NE [NE; NE]                            | 10/136 (7,4)   | NE [NE; NE]                            | 0,41 [0,16; 1,05] 0,0633                      | 0,0551                       |
| Pathologische Fraktur                                                                          | 8/195 (4,1)    | NE [NE; NE]                            | 10/136 (7,4)   | NE [NE; NE]                            | 0,53 [0,21; 1,34] 0,1806                      | 0,1732                       |
| Knochen-schmerzen                                                                              | 6/195 (3,1)    | NE [NE; NE]                            | 11/136 (8,1)   | NE [NE; NE]                            | 0,35 [0,13; 0,95] 0,0397                      | 0,0314                       |
| <b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b> |                |                                        |                |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                                         | 39/195 (20,0)  | NE [NE; NE]                            | 15/136 (11,0)  | NE [NE; NE]                            | 1,51 [0,83; 2,74] 0,1741                      | 0,1708                       |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                                                          |                |                                        |                |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                                         | 155/195 (79,5) | 2,8 [2,3; 3,3]                         | 113/136 (83,1) | 1,9 [1,5; 2,4]                         | 0,81 [0,63; 1,03] 0,0881                      | 0,0852                       |
| Periphere sensorische Neuropathie                                                              | 101/195 (51,8) | 5,5 [4,1; NE]                          | 83/136 (61,0)  | 3,3 [2,8; 6,5]                         | 0,73 [0,54; 0,97] 0,0314                      | 0,0299                       |
| Parästhesie                                                                                    | 22/195 (11,3)  | NE [NE; NE]                            | 12/136 (8,8)   | NE [NE; NE]                            | 1,24 [0,62; 2,51] 0,5441                      | 0,5432                       |
| Schwindel-gefühl                                                                               | 21/195 (10,8)  | NE [NE; NE]                            | 17/136 (12,5)  | NE [NE; NE]                            | 0,83 [0,43; 1,57] 0,5561                      | 0,5553                       |
| Dysgeusie                                                                                      | 14/195 (7,2)   | NE [NE; NE]                            | 5/136 (3,7)    | NE [NE; NE]                            | 1,92 [0,69; 5,35] 0,2105                      | 0,2025                       |
| Kopfschmerzen                                                                                  | 14/195 (7,2)   | NE [NE; NE]                            | 14/136 (10,3)  | NE [NE; NE]                            | 0,63 [0,30; 1,33] 0,2235                      | 0,2194                       |
| Periphere sensomotorische Neuropathie                                                          | 12/195 (6,2)   | NE [NE; NE]                            | 9/136 (6,6)    | NE [NE; NE]                            | 0,88 [0,37; 2,08] 0,7645                      | 0,7643                       |
| Synkope                                                                                        | 12/195 (6,2)   | NE [NE; NE]                            | 11/136 (8,1)   | NE [NE; NE]                            | 0,65 [0,28; 1,48] 0,3030                      | 0,2991                       |
| Tremor                                                                                         | 12/195 (6,2)   | NE [NE; NE]                            | 13/136 (9,6)   | NE [NE; NE]                            | 0,63 [0,29; 1,38] 0,2479                      | 0,2434                       |

| SOC/PT                                                            | Isa-VRd       |                                        | VRd           |                                        | Isa-VRd vs. VRd                               |                              |
|-------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------|---------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                   | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                                |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                            | 66/195 (33,8) | NE [NE; NE]                            | 49/136 (36,0) | NE [42,6; NE]                          | 0,85 [0,59; 1,23] 0,3954                      | 0,3932                       |
| Schlaflosigkeit                                                   | 36/195 (18,5) | NE [NE; NE]                            | 33/136 (24,3) | NE [NE; NE]                            | 0,70 [0,44; 1,12] 0,1390                      | 0,1354                       |
| Depression                                                        | 13/195 (6,7)  | NE [NE; NE]                            | 8/136 (5,9)   | NE [NE; NE]                            | 0,99 [0,41; 2,40] 0,9837                      | 0,9837                       |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                       |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                            | 46/195 (23,6) | NE [NE; NE]                            | 25/136 (18,4) | NE [NE; NE]                            | 1,19 [0,73; 1,94] 0,4897                      | 0,4890                       |
| Chronische Nieren-erkrankung                                      | 11/195 (5,6)  | NE [NE; NE]                            | 4/136 (2,9)   | NE [NE; NE]                            | 1,76 [0,56; 5,52] 0,3356                      | 0,3288                       |
| Akute Nieren-schädigung                                           | 10/195 (5,1)  | NE [NE; NE]                            | 7/136 (5,1)   | NE [NE; NE]                            | 0,85 [0,32; 2,23] 0,7362                      | 0,7359                       |
| <b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>      |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                            | 21/195 (10,8) | NE [NE; NE]                            | 8/136 (5,9)   | NE [63,5; NE]                          | 1,53 [0,68; 3,46] 0,3076                      | 0,3039                       |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                            | 75/195 (38,5) | NE [47,4; NE]                          | 72/136 (52,9) | 17,7 [11,5; 34,5]                      | 0,62 [0,45; 0,86] 0,0038                      | 0,0035                       |
| Husten                                                            | 34/195 (17,4) | NE [NE; NE]                            | 20/136 (14,7) | NE [NE; NE]                            | 1,08 [0,62; 1,87] 0,7932                      | 0,7931                       |
| Dyspnoe                                                           | 19/195 (9,7)  | NE [NE; NE]                            | 20/136 (14,7) | NE [NE; NE]                            | 0,54 [0,29; 1,02] 0,0569                      | 0,0532                       |
| Lungenembolie                                                     | 9/195 (4,6)   | NE [NE; NE]                            | 10/136 (7,4)  | NE [NE; NE]                            | 0,56 [0,23; 1,39] 0,2104                      | 0,2041                       |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>             |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                            | 92/195 (47,2) | 43,3 [18,9; NE]                        | 73/136 (53,7) | 9,5 [4,4; 47,0]                        | 0,69 [0,51; 0,94] 0,0178                      | 0,0170                       |

| SOC/PT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Isa-VRd       |                                        | VRd           |                                        | Isa-VRd vs. VRd                               |                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------|---------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c</sup> |
| Ausschlag                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 34/195 (17,4) | NE [NE; NE]                            | 26/136 (19,1) | NE [NE; NE]                            | 0,87 [0,52; 1,45] 0,5862                      | 0,5855                       |
| Pruritus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 10/195 (5,1)  | NE [NE; NE]                            | 12/136 (8,8)  | NE [NE; NE]                            | 0,51 [0,22; 1,18] 0,1131                      | 0,1063                       |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 54/195 (27,7) | NE [NE; NE]                            | 55/136 (40,4) | 51,5 [27,8; NE]                        | 0,58 [0,40; 0,84] 0,0043                      | 0,0038                       |
| Hypotonie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 15/195 (7,7)  | NE [NE; NE]                            | 17/136 (12,5) | NE [NE; NE]                            | 0,58 [0,29; 1,16] 0,1250                      | 0,1200                       |
| Tiefe Venen-thrombose                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 14/195 (7,2)  | NE [NE; NE]                            | 16/136 (11,8) | NE [NE; NE]                            | 0,51 [0,25; 1,05] 0,0661                      | 0,0612                       |
| Hypertonie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 14/195 (7,2)  | NE [NE; NE]                            | 13/136 (9,6)  | NE [NE; NE]                            | 0,64 [0,30; 1,37] 0,2531                      | 0,2493                       |
| Orthostase-syndrom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 6/195 (3,1)   | NE [NE; NE]                            | 10/136 (7,4)  | NE [NE; NE]                            | 0,40 [0,14; 1,09] 0,0728                      | 0,0628                       |
| Datenschnitt: 03.10.2023 (operativ), Analysepopulation: SAF<br>a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer.<br>b: Berechnet mittels Cox-Regression, mit den geplanten Studienarmen als Kovariate.<br>c: Berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank Test.<br>ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; COVID-19: Coronavirus Disease 2019; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; PT: Preferred Term nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SAF: Sicherheitsanalyseset (Safety Analysis Set); SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.<br>Quelle: Sanofi 2024b |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |

## Gesamtpopulation

Für die Gesamtpopulation zeigen die Analysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE jeglichen Schweregrades nach SOC/PT für insgesamt 3 SOC und 5 PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen. Für die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ sowie die PT „Knochenschmerzen“, „Dehydratation“, „Osteoarthritis“ und „Virale Infektion“

der oberen Atemwege“ zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Isa-VRd und für die SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ und die PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von VRd. Für alle weiteren SOC und PT zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 4-63).

### Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

Für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ zeigen die Analysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE jeglichen Schweregrades nach SOC/PT für insgesamt 6 SOC und 4 PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen. Für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Stoffwechsel und Ernährungsstörungen“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ und „Gefäßerkrankungen“ sowie die PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“, „Dehydratation“, „Knochenschmerzen“ und „Periphere sensorische Neuropathie“ zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Isa-VRd und für die SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ und die PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von VRd. Für alle weiteren SOC und PT zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 4-64).

Tabelle 4-65: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ), das bei  $\geq 5$  % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten ist, nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

| SOC/PT                                              | Isa-VRd        |                                        | VRd           |                                        | Isa-VRd vs. VRd                               |                              |
|-----------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------|---------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
|                                                     | n/N (%)        | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>IMROZ - Gesamtpopulation</b>                     |                |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b> |                |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                              | 101/263 (38,4) | NE [NE; NE]                            | 60/181 (33,1) | NE [52,8; NE]                          | 1,12 [0,81; 1,54] 0,4846                      | 0,4828                       |
| Neutropenie                                         | 79/263 (30,0)  | NE [NE; NE]                            | 37/181 (20,4) | NE [NE; NE]                            | 1,42 [0,96; 2,09] 0,0810                      | 0,0789                       |
| Thrombozytopenie                                    | 31/263 (11,8)  | NE [NE; NE]                            | 19/181 (10,5) | NE [NE; NE]                            | 1,08 [0,61; 1,91] 0,7901                      | 0,7892                       |
| <b>Herzerkrankungen</b>                             |                |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                              | 20/263 (7,6)   | NE [NE; NE]                            | 19/181 (10,5) | NE [NE; NE]                            | 0,62 [0,33; 1,16] 0,1346                      | 0,1310                       |

| SOC/PT                                                                    | Isa-VRd        |                                        | VRd           |                                        | Isa-VRd vs. VRd                               |                              |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------|---------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                           | n/N (%)        | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>Augenerkrankungen</b>                                                  |                |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                    | 45/263 (17,1)  | NE [NE; NE]                            | 21/181 (11,6) | NE [NE; NE]                            | 1,29 [0,77; 2,17] 0,3369                      | 0,3355                       |
| Katarakt                                                                  | 41/263 (15,6)  | NE [NE; NE]                            | 20/181 (11,0) | NE [NE; NE]                            | 1,24 [0,73; 2,12] 0,4292                      | 0,4283                       |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                            |                |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                    | 44/263 (16,7)  | NE [NE; NE]                            | 28/181 (15,5) | NE [NE; NE]                            | 0,98 [0,61; 1,57] 0,9263                      | 0,9265                       |
| Diarrhö                                                                   | 20/263 (7,6)   | NE [NE; NE]                            | 15/181 (8,3)  | NE [NE; NE]                            | 0,81 [0,42; 1,59] 0,5457                      | 0,5450                       |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>       |                |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                    | 40/263 (15,2)  | NE [NE; NE]                            | 26/181 (14,4) | NE [NE; NE]                            | 0,94 [0,57; 1,54] 0,7929                      | 0,7928                       |
| Ermüdung                                                                  | 21/263 (8,0)   | NE [NE; NE]                            | 12/181 (6,6)  | NE [NE; NE]                            | 1,04 [0,51; 2,13] 0,9058                      | 0,9052                       |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>                                      |                |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                    | 13/263 (4,9)   | NE [NE; NE]                            | 5/181 (2,8)   | NE [NE; NE]                            | 1,53 [0,54; 4,29] 0,4227                      | 0,4191                       |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                            |                |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                    | 118/263 (44,9) | 55,9 [36,0; NE]                        | 69/181 (38,1) | 55,1 [40,7; NE]                        | 1,06 [0,79; 1,42] 0,7105                      | 0,7083                       |
| Pneumonie                                                                 | 53/263 (20,2)  | NE [NE; NE]                            | 23/181 (12,7) | NE [NE; NE]                            | 1,47 [0,90; 2,40] 0,1253                      | 0,1228                       |
| COVID-19-Lungen-entzündung                                                | 21/263 (8,0)   | NE [NE; NE]                            | 7/181 (3,9)   | NE [NE; NE]                            | 1,51 [0,64; 3,57] 0,3418                      | 0,3381                       |
| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b> |                |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                    | 23/263 (8,7)   | NE [NE; NE]                            | 10/181 (5,5)  | NE [NE; NE]                            | 1,25 [0,59; 2,62] 0,5639                      | 0,5631                       |
| Sturz                                                                     | 13/263 (4,9)   | NE [NE; NE]                            | 7/181 (3,9)   | NE [NE; NE]                            | 1,03 [0,41; 2,60] 0,9436                      | 0,9433                       |

| SOC/PT                                                                                         | Isa-VRd       |                                        | VRd           |                                        | Isa-VRd vs. VRd                               |                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------|---------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                                                | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>Untersuchungen</b>                                                                          |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                                         | 13/263 (4,9)  | NE [NE; NE]                            | 14/181 (7,7)  | NE [NE; NE]                            | 0,56 [0,27; 1,20] 0,1390                      | 0,1336                       |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                                                   |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                                         | 22/263 (8,4)  | NE [NE; NE]                            | 25/181 (13,8) | NE [NE; NE]                            | 0,53 [0,30; 0,94] 0,0286                      | 0,0259                       |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>                                |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                                         | 28/263 (10,6) | NE [NE; NE]                            | 23/181 (12,7) | NE [NE; NE]                            | 0,76 [0,44; 1,32] 0,3274                      | 0,3255                       |
| <b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b> |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                                         | 19/263 (7,2)  | NE [NE; NE]                            | 7/181 (3,9)   | NE [NE; NE]                            | 1,46 [0,61; 3,48] 0,3926                      | 0,3896                       |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                                                          |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                                         | 58/263 (22,1) | NE [NE; NE]                            | 35/181 (19,3) | NE [NE; NE]                            | 1,08 [0,71; 1,65] 0,7068                      | 0,7066                       |
| Periphere sensorische Neuropathie                                                              | 19/263 (7,2)  | NE [NE; NE]                            | 11/181 (6,1)  | NE [NE; NE]                            | 1,16 [0,55; 2,45] 0,6889                      | 0,6885                       |
| Synkope                                                                                        | 15/263 (5,7)  | NE [NE; NE]                            | 10/181 (5,5)  | NE [NE; NE]                            | 0,92 [0,41; 2,06] 0,8473                      | 0,8473                       |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                                                             |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                                         | 14/263 (5,3)  | NE [NE; NE]                            | 9/181 (5,0)   | NE [NE; NE]                            | 1,01 [0,44; 2,34] 0,9776                      | 0,9776                       |
| Schlaflosigkeit                                                                                | 10/263 (3,8)  | NE [NE; NE]                            | 4/181 (2,2)   | NE [NE; NE]                            | 1,64 [0,51; 5,22] 0,4063                      | 0,4013                       |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                                                    |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                                         | 18/263 (6,8)  | NE [NE; NE]                            | 12/181 (6,6)  | NE [NE; NE]                            | 0,94 [0,45; 1,96] 0,8759                      | 0,8766                       |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>                              |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                                         | 19/263 (7,2)  | NE [NE; NE]                            | 23/181 (12,7) | NE [NE; NE]                            | 0,50 [0,27; 0,93] 0,0271                      | 0,0242                       |

| SOC/PT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Isa-VRd      |                                        | VRd           |                                        | Isa-VRd vs. VRd                               |                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------|---------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | n/N (%)      | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c</sup> |
| Lungenembolie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 13/263 (4,9) | NE [NE; NE]                            | 11/181 (6,1)  | NE [NE; NE]                            | 0,75 [0,33; 1,67] 0,4734                      | 0,4717                       |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |              |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 19/263 (7,2) | NE [NE; NE]                            | 12/181 (6,6)  | NE [NE; NE]                            | 1,04 [0,50; 2,14] 0,9221                      | 0,9218                       |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |              |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 21/263 (8,0) | NE [NE; NE]                            | 19/181 (10,5) | NE [NE; NE]                            | 0,66 [0,36; 1,24] 0,1978                      | 0,1947                       |
| Hypertonie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 12/263 (4,6) | NE [NE; NE]                            | 5/181 (2,8)   | NE [NE; NE]                            | 1,40 [0,49; 4,00] 0,5257                      | 0,5237                       |
| Datenschnitt: 03.10.2023 (operativ), Analysepopulation: SAF<br>a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer.<br>b: Berechnet mittels Cox-Regression, mit den randomisierten Studienarmen als Kovariate.<br>c: Berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank Test.<br>COVID-19: Coronavirus Disease 2019; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;<br>HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason;<br>KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; PT: Preferred Term;<br>RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SAF: Sicherheitsanalyseset (Safety Analysis Set); SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.<br>Quelle: Sanofi 2024b |              |                                        |               |                                        |                                               |                              |

Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ), das bei  $\geq 5$  % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten ist, nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

| SOC/PT                                                                 | Isa-VRd       |                                        | VRd           |                                        | Isa-VRd vs. VRd                               |                              |
|------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------|---------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                        | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>IMROZ – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“</b> |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                    |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                 | 71/195 (36,4) | NE [NE; NE]                            | 46/136 (33,8) | NE [46,7; NE]                          | 1,03 [0,71; 1,50] 0,8575                      | 0,8565                       |



| SOC/PT                                                              | Isa-VRd       |                                        | VRd           |                                        | Isa-VRd vs. VRd                               |                              |
|---------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------|---------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                     | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c</sup> |
| Neutropenie                                                         | 52/195 (26,7) | NE [NE; NE]                            | 25/136 (18,4) | NE [NE; NE]                            | 1,40 [0,87; 2,25] 0,1682                      | 0,1655                       |
| Thrombozytopenie                                                    | 27/195 (13,8) | NE [NE; NE]                            | 17/136 (12,5) | NE [NE; NE]                            | 1,09 [0,59; 1,99] 0,7907                      | 0,7893                       |
| <b>Herzerkrankungen</b>                                             |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                              | 19/195 (9,7)  | NE [NE; NE]                            | 19/136 (14,0) | NE [NE; NE]                            | 0,59 [0,31; 1,12] 0,1042                      | 0,1003                       |
| <b>Augenerkrankungen</b>                                            |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                              | 30/195 (15,4) | NE [NE; NE]                            | 14/136 (10,3) | NE [NE; NE]                            | 1,32 [0,70; 2,49] 0,3905                      | 0,3888                       |
| Katarakt                                                            | 28/195 (14,4) | NE [NE; NE]                            | 13/136 (9,6)  | NE [NE; NE]                            | 1,33 [0,69; 2,57] 0,3936                      | 0,3918                       |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                      |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                              | 27/195 (13,8) | NE [NE; NE]                            | 19/136 (14,0) | NE [NE; NE]                            | 0,87 [0,48; 1,57] 0,6410                      | 0,6407                       |
| Diarrhö                                                             | 13/195 (6,7)  | NE [NE; NE]                            | 10/136 (7,4)  | NE [NE; NE]                            | 0,81 [0,35; 1,84] 0,6083                      | 0,6075                       |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                              | 34/195 (17,4) | NE [NE; NE]                            | 19/136 (14,0) | NE [NE; NE]                            | 1,13 [0,65; 1,99] 0,6593                      | 0,6589                       |
| Ermüdung                                                            | 19/195 (9,7)  | NE [NE; NE]                            | 8/136 (5,9)   | NE [NE; NE]                            | 1,47 [0,64; 3,37] 0,3619                      | 0,3588                       |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                      |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                              | 86/195 (44,1) | 55,9 [36,0; NE]                        | 55/136 (40,4) | 54,5 [36,9; NE]                        | 0,93 [0,66; 1,31] 0,6891                      | 0,6888                       |
| Pneumonie                                                           | 40/195 (20,5) | NE [NE; NE]                            | 17/136 (12,5) | NE [NE; NE]                            | 1,52 [0,86; 2,68] 0,1513                      | 0,1482                       |
| COVID-19-Lungenentzündung                                           | 15/195 (7,7)  | NE [NE; NE]                            | 5/136 (3,7)   | NE [NE; NE]                            | 1,51 [0,55; 4,15] 0,4289                      | 0,4255                       |

| SOC/PT                                                                                         | Isa-VRd       |                                        | VRd           |                                        | Isa-VRd vs. VRd                               |                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------|---------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                                                | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>                      |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                                         | 19/195 (9,7)  | NE [NE; NE]                            | 7/136 (5,1)   | NE [NE; NE]                            | 1,51 [0,63; 3,61] 0,3506                      | 0,3471                       |
| Sturz                                                                                          | 10/195 (5,1)  | NE [NE; NE]                            | 5/136 (3,7)   | NE [NE; NE]                            | 1,17 [0,40; 3,42] 0,7803                      | 0,7801                       |
| <b>Untersuchungen</b>                                                                          |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                                         | 7/195 (3,6)   | NE [NE; NE]                            | 10/136 (7,4)  | NE [NE; NE]                            | 0,45 [0,17; 1,19] 0,1069                      | 0,0978                       |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                                                   |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                                         | 13/195 (6,7)  | NE [NE; NE]                            | 22/136 (16,2) | NE [62,6; NE]                          | 0,36 [0,18; 0,71] 0,0034                      | 0,0022                       |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>                                |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                                         | 18/195 (9,2)  | NE [NE; NE]                            | 19/136 (14,0) | NE [NE; NE]                            | 0,60 [0,32; 1,15] 0,1222                      | 0,1178                       |
| <b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b> |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                                         | 14/195 (7,2)  | NE [NE; NE]                            | 6/136 (4,4)   | NE [NE; NE]                            | 1,30 [0,50; 3,38] 0,5944                      | 0,5933                       |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                                                          |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                                         | 42/195 (21,5) | NE [NE; NE]                            | 25/136 (18,4) | NE [NE; NE]                            | 1,09 [0,67; 1,79] 0,7268                      | 0,7265                       |
| Periphere sensorische Neuropathie                                                              | 12/195 (6,2)  | NE [NE; NE]                            | 7/136 (5,1)   | NE [NE; NE]                            | 1,19 [0,47; 3,01] 0,7197                      | 0,7193                       |
| Synkope                                                                                        | 12/195 (6,2)  | NE [NE; NE]                            | 9/136 (6,6)   | NE [NE; NE]                            | 0,82 [0,34; 1,96] 0,6573                      | 0,6566                       |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                                                             |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                                         | 7/195 (3,6)   | NE [NE; NE]                            | 7/136 (5,1)   | NE [NE; NE]                            | 0,64 [0,22; 1,83] 0,4036                      | 0,3996                       |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                                                    |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                                         | 15/195 (7,7)  | NE [NE; NE]                            | 10/136 (7,4)  | NE [NE; NE]                            | 0,95 [0,42; 2,11] 0,8919                      | 0,8924                       |

| SOC/PT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Isa-VRd      |                                        | VRd           |                                        | Isa-VRd vs. VRd                               |                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------|---------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | n/N (%)      | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |              |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 15/195 (7,7) | NE [NE; NE]                            | 20/136 (14,7) | NE [NE; NE]                            | 0,45 [0,23; 0,89] 0,0209                      | 0,0178                       |
| Lungenembolie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 9/195 (4,6)  | NE [NE; NE]                            | 10/136 (7,4)  | NE [NE; NE]                            | 0,56 [0,23; 1,39] 0,2104                      | 0,2041                       |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |              |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 17/195 (8,7) | NE [NE; NE]                            | 9/136 (6,6)   | NE [NE; NE]                            | 1,26 [0,56; 2,82] 0,5778                      | 0,5769                       |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |              |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 16/195 (8,2) | NE [NE; NE]                            | 16/136 (11,8) | NE [NE; NE]                            | 0,60 [0,30; 1,20] 0,1490                      | 0,1446                       |
| Datenschnitt: 03.10.2023 (operativ), Analysepopulation: SAF<br>a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer.<br>b: Berechnet mittels Cox-Regression, mit den geplanten Studienarmen als Kovariate.<br>c: Berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank Test.<br>ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; COVID-19: Coronavirus Disease 2019; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; PT: Preferred Term nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SAF: Sicherheitsanalyseset (Safety Analysis Set); SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.<br>Quelle: Sanofi 2024b |              |                                        |               |                                        |                                               |                              |

## Gesamtpopulation

Für die Gesamtpopulation zeigen die Analysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) nach SOC/PT für insgesamt 2 SOC statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen. Für die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Isa-VRd. Für alle weiteren SOC und PT zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 4-65).

**Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“**

Für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ zeigen die Analysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) nach SOC/PT für insgesamt 2 SOC statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen. Für die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Isa-VRd. Für alle weiteren SOC und PT zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 4-66).

Tabelle 4-67: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE, das bei  $\geq 5$  % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten ist, nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

| SOC/PT                                                              | Isa-VRd        |                                        | VRd           |                                        | Isa-VRd vs. VRd                               |                              |
|---------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------|---------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                     | n/N (%)        | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>IMROZ - Gesamtpopulation</b>                                     |                |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| <b>Herzerkrankungen</b>                                             |                |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                              | 20/263 (7,6)   | NE [NE; NE]                            | 18/181 (9,9)  | NE [NE; NE]                            | 0,65 [0,35; 1,24] 0,1940                      | 0,1907                       |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                      |                |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                              | 25/263 (9,5)   | NE [NE; NE]                            | 17/181 (9,4)  | NE [NE; NE]                            | 0,95 [0,51; 1,76] 0,8618                      | 0,8625                       |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> |                |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                              | 21/263 (8,0)   | NE [NE; NE]                            | 14/181 (7,7)  | NE [NE; NE]                            | 0,90 [0,46; 1,78] 0,7621                      | 0,7620                       |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>                                |                |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                              | 10/263 (3,8)   | NE [NE; NE]                            | 2/181 (1,1)   | NE [NE; NE]                            | 3,03 [0,66; 13,86] 0,1523                     | 0,1321                       |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                      |                |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                              | 116/263 (44,1) | 55,9 [36,2; NE]                        | 66/181 (36,5) | 55,1 [41,3; NE]                        | 1,07 [0,79; 1,45] 0,6559                      | 0,6556                       |
| Pneumonie                                                           | 50/263 (19,0)  | NE [NE; NE]                            | 23/181 (12,7) | NE [NE; NE]                            | 1,35 [0,83; 2,22] 0,2295                      | 0,2275                       |
| COVID-19-Lungen-entzündung                                          | 21/263 (8,0)   | NE [NE; NE]                            | 7/181 (3,9)   | NE [NE; NE]                            | 1,51 [0,64; 3,57] 0,3418                      | 0,3381                       |

| SOC/PT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Isa-VRd      |                                        | VRd           |                                        | Isa-VRd vs. VRd                               |                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------|---------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | n/N (%)      | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |              |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 23/263 (8,7) | NE [NE; NE]                            | 13/181 (7,2)  | NE [NE; NE]                            | 0,96 [0,49; 1,91] 0,9175                      | 0,9180                       |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |              |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 10/263 (3,8) | NE [NE; NE]                            | 14/181 (7,7)  | NE [NE; NE]                            | 0,42 [0,19; 0,96] 0,0388                      | 0,0331                       |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |              |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 16/263 (6,1) | NE [NE; NE]                            | 12/181 (6,6)  | NE [NE; NE]                            | 0,84 [0,40; 1,78] 0,6521                      | 0,6517                       |
| <b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |              |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 23/263 (8,7) | NE [NE; NE]                            | 10/181 (5,5)  | NE [NE; NE]                            | 1,27 [0,60; 2,67] 0,5274                      | 0,5264                       |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |              |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 24/263 (9,1) | NE [NE; NE]                            | 23/181 (12,7) | NE [NE; NE]                            | 0,61 [0,34; 1,08] 0,0913                      | 0,0880                       |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |              |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 20/263 (7,6) | NE [NE; NE]                            | 15/181 (8,3)  | NE [NE; NE]                            | 0,83 [0,43; 1,63] 0,5897                      | 0,5891                       |
| Lungenembolie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 11/263 (4,2) | NE [NE; NE]                            | 6/181 (3,3)   | NE [NE; NE]                            | 1,19 [0,44; 3,23] 0,7277                      | 0,7274                       |
| Datenschnitt: 03.10.2023 (operativ), Analysepopulation: SAF<br>a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer.<br>b: Berechnet mittels Cox-Regression, mit den randomisierten Studienarmen als Kovariate.<br>c: Berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank Test.<br>COVID-19: Coronavirus Disease 2019; HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SAF: Sicherheitsanalyseset (Safety Analysis Set); SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.<br>Quelle: Sanofi 2024b |              |                                        |               |                                        |                                               |                              |

Tabelle 4-68: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE, das bei  $\geq 5\%$  der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten ist, nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

| SOC/PT                                                                    | Isa-VRd       |                                        | VRd           |                                        | Isa-VRd vs. VRd                               |                              |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------|---------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                           | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>IMROZ – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“</b>    |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| <b>Herzerkrankungen</b>                                                   |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                    | 18/195 (9,2)  | NE [NE; NE]                            | 18/136 (13,2) | NE [NE; NE]                            | 0,60 [0,31; 1,16] 0,1293                      | 0,1253                       |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                            |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                    | 15/195 (7,7)  | NE [NE; NE]                            | 11/136 (8,1)  | NE [NE; NE]                            | 0,85 [0,39; 1,86] 0,6845                      | 0,6841                       |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>       |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                    | 16/195 (8,2)  | NE [NE; NE]                            | 11/136 (8,1)  | NE [NE; NE]                            | 0,89 [0,41; 1,91] 0,7585                      | 0,7583                       |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                            |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                    | 85/195 (43,6) | 55,9 [36,0; NE]                        | 54/136 (39,7) | 53,2 [40,4; NE]                        | 0,94 [0,67; 1,33] 0,7296                      | 0,7312                       |
| Pneumonie                                                                 | 37/195 (19,0) | NE [NE; NE]                            | 17/136 (12,5) | NE [NE; NE]                            | 1,38 [0,77; 2,45] 0,2781                      | 0,2758                       |
| COVID-19-Lungen-entzündung                                                | 15/195 (7,7)  | NE [NE; NE]                            | 5/136 (3,7)   | NE [NE; NE]                            | 1,51 [0,55; 4,15] 0,4289                      | 0,4255                       |
| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b> |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                    | 19/195 (9,7)  | NE [NE; NE]                            | 10/136 (7,4)  | NE [NE; NE]                            | 1,06 [0,49; 2,28] 0,8853                      | 0,8843                       |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                              |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                    | 7/195 (3,6)   | NE [NE; NE]                            | 10/136 (7,4)  | NE [NE; NE]                            | 0,42 [0,16; 1,10] 0,0777                      | 0,0687                       |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>             |               |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                    | 14/195 (7,2)  | NE [NE; NE]                            | 9/136 (6,6)   | NE [NE; NE]                            | 1,01 [0,44; 2,33] 0,9856                      | 0,9855                       |

| SOC/PT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Isa-VRd      |                                        | VRd           |                                        | Isa-VRd vs. VRd                               |                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------|---------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | n/N (%)      | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |              |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 19/195 (9,7) | NE [NE; NE]                            | 9/136 (6,6)   | NE [NE; NE]                            | 1,19 [0,54; 2,63] 0,6681                      | 0,6677                       |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |              |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 18/195 (9,2) | NE [NE; NE]                            | 16/136 (11,8) | NE [NE; NE]                            | 0,65 [0,33; 1,28] 0,2167                      | 0,2132                       |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |              |                                        |               |                                        |                                               |                              |
| Gesamt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 16/195 (8,2) | NE [NE; NE]                            | 14/136 (10,3) | NE [NE; NE]                            | 0,72 [0,35; 1,48] 0,3692                      | 0,3670                       |
| Datenschnitt: 03.10.2023 (operativ), Analysepopulation: SAF<br>a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer.<br>b: Berechnet mittels Cox-Regression, mit den geplanten Studienarmen als Kovariate.<br>c: Berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank Test.<br>ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; COVID-19: Coronavirus Disease 2019; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; PT: Preferred Term nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SAF: Sicherheitsanalyseset (Safety Analysis Set); SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.<br>Quelle: Sanofi 2024b |              |                                        |               |                                        |                                               |                              |

## Gesamtpopulation

Für die Gesamtpopulation zeigen die Analysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE nach SOC/PT insgesamt für eine SOC einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen. Für die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Isa-VRd. Für alle weiteren SOC und PT zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 4-67).

## Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

Für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ zeigen die Analysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE nach SOC/PT für kein SOC und kein PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 4-68).

Tabelle 4-69: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

| SOC/PT                                                                                         | Isa-VRd (N = 263)<br>n (%) | VRd (N = 181)<br>n (%) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------|
| <b>IMROZ – Gesamtpopulation</b>                                                                |                            |                        |
| UE, die zum Therapieabbruch führen                                                             | 60 (22,8)                  | 47 (26,0)              |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                                                 |                            |                        |
| Gesamt                                                                                         | 22 (8,4)                   | 17 (9,4)               |
| COVID-19-Lungenentzündung                                                                      | 8 (3,0)                    | 1 (0,6)                |
| Pneumonie                                                                                      | 6 (2,3)                    | 4 (2,2)                |
| Sepsis                                                                                         | 2 (0,8)                    | 1 (0,6)                |
| Bronchitis durch Pilz                                                                          | 1 (0,4)                    | 0                      |
| Candidasepsis                                                                                  | 1 (0,4)                    | 0                      |
| Diarrhö infektiös                                                                              | 1 (0,4)                    | 0                      |
| Virusinfektion der unteren Luftwege                                                            | 1 (0,4)                    | 0                      |
| Pneumonie durch Klebsiella                                                                     | 1 (0,4)                    | 0                      |
| Pneumonie durch Pseudomonas                                                                    | 1 (0,4)                    | 1 (0,6)                |
| Septischer Schock                                                                              | 1 (0,4)                    | 1 (0,6)                |
| Bronchitis                                                                                     | 0                          | 1 (0,6)                |
| Clostridium difficile-Kolitis                                                                  | 0                          | 1 (0,6)                |
| COVID-19                                                                                       | 0                          | 3 (1,7)                |
| Escherichia-Sepsis                                                                             | 0                          | 1 (0,6)                |
| Meningitis durch Kryptokokken                                                                  | 0                          | 1 (0,6)                |
| Osteomyelitis                                                                                  | 0                          | 1 (0,6)                |
| Aspirationspneumonie                                                                           | 0                          | 1 (0,6)                |
| Respiratory Syncytial Virus-Infektion                                                          | 0                          | 1 (0,6)                |
| Harnwegsinfektion                                                                              | 0                          | 2 (1,1)                |
| Urosepsis                                                                                      | 0                          | 1 (0,6)                |
| <b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b> |                            |                        |
| Gesamt                                                                                         | 11 (4,2)                   | 6 (3,3)                |
| Rektales Adenokarzinom                                                                         | 2 (0,8)                    | 0                      |
| Kolorektales Karzinom                                                                          | 1 (0,4)                    | 0                      |
| Neubildung der Lunge bösartig                                                                  | 1 (0,4)                    | 0                      |
| Malignes Melanom Stadium IV                                                                    | 1 (0,4)                    | 0                      |
| Myelodysplastisches Syndrom                                                                    | 1 (0,4)                    | 1 (0,6)                |



| <b>SOC/PT</b>                                                     | <b>Isa-VRd (N = 263)<br/>n (%)</b> | <b>VRd (N = 181)<br/>n (%)</b> |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| Neuroendokrines Karzinom der Haut                                 | 1 (0,4)                            | 0                              |
| Prostatakarzinom                                                  | 1 (0,4)                            | 0                              |
| Kleinzelliges Lungenkarzinom                                      | 1 (0,4)                            | 0                              |
| Plattenepithelkarzinom der Lunge                                  | 1 (0,4)                            | 0                              |
| Plattenepithelkarzinom der Haut                                   | 1 (0,4)                            | 0                              |
| Adenokarzinom des Kolons                                          | 0                                  | 2 (1,1)                        |
| Blasenübergangszellkarzinom                                       | 0                                  | 1 (0,6)                        |
| Invasives duktales Mammakarzinom                                  | 0                                  | 1 (0,6)                        |
| Hautkrebs                                                         | 0                                  | 1 (0,6)                        |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>               |                                    |                                |
| Gesamt                                                            | 1 (0,4)                            | 3 (1,7)                        |
| Febrile Neutropenie                                               | 1 (0,4)                            | 0                              |
| Anämie                                                            | 0                                  | 1 (0,6)                        |
| Pure red cell aplasia                                             | 0                                  | 1 (0,6)                        |
| Thrombozytopenie                                                  | 0                                  | 1 (0,6)                        |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                      |                                    |                                |
| Gesamt                                                            | 1 (0,4)                            | 0                              |
| Tumorlysesyndrom                                                  | 1 (0,4)                            | 0                              |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                             |                                    |                                |
| Gesamt                                                            | 8 (3,0)                            | 4 (2,2)                        |
| Chronische entzündliche demyelinisierende Polyradikuloneuropathie | 2 (0,8)                            | 0                              |
| Demenz                                                            | 1 (0,4)                            | 1 (0,6)                        |
| Hypersomnie                                                       | 1 (0,4)                            | 0                              |
| Ischämischer Schlaganfall                                         | 1 (0,4)                            | 0                              |
| Erinnerungsvermögen eingeschränkt                                 | 1 (0,4)                            | 0                              |
| Neuralgie                                                         | 1 (0,4)                            | 0                              |
| Morbus Parkinson                                                  | 1 (0,4)                            | 0                              |
| Periphere sensorische Neuropathie                                 | 1 (0,4)                            | 0                              |
| Guillain-Barré-Syndrom                                            | 0                                  | 1 (0,6)                        |
| Verlust des Bewusstseins                                          | 0                                  | 1 (0,6)                        |
| Periphere sensomotorische Neuropathie                             | 0                                  | 1 (0,6)                        |

| SOC/PT                                                            | Isa-VRd (N = 263)<br>n (%) | VRd (N = 181)<br>n (%) |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------|
| <b>Herzerkrankungen</b>                                           |                            |                        |
| Gesamt                                                            | 1 (0,4)                    | 4 (2,2)                |
| Vorhofflimmern                                                    | 1 (0,4)                    | 1 (0,6)                |
| Vorhofflattern                                                    | 0                          | 1 (0,6)                |
| Herzinsuffizienz                                                  | 0                          | 1 (0,6)                |
| Herzinsuffizienz akut                                             | 0                          | 1 (0,6)                |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>                                          |                            |                        |
| Gesamt                                                            | 0                          | 2 (1,1)                |
| Hypotonie                                                         | 0                          | 1 (0,6)                |
| Orthostasesyndrom                                                 | 0                          | 1 (0,6)                |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> |                            |                        |
| Gesamt                                                            | 2 (0,8)                    | 4 (2,2)                |
| Dyspnoe                                                           | 1 (0,4)                    | 2 (1,1)                |
| Lungenembolie                                                     | 1 (0,4)                    | 1 (0,6)                |
| Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung                            | 0                          | 1 (0,6)                |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                    |                            |                        |
| Gesamt                                                            | 0                          | 5 (2,8)                |
| Diarrhö                                                           | 0                          | 5 (2,8)                |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>                              |                            |                        |
| Gesamt                                                            | 3 (1,1)                    | 0                      |
| Kongestive Hepatopathie                                           | 1 (0,4)                    | 0                      |
| Leberzirrhose                                                     | 1 (0,4)                    | 0                      |
| Hepatitis cholestatisch                                           | 1 (0,4)                    | 0                      |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>             |                            |                        |
| Gesamt                                                            | 2 (0,8)                    | 1 (0,6)                |
| Medikamentenausschlag                                             | 1 (0,4)                    | 0                      |
| Ausschlag                                                         | 1 (0,4)                    | 0                      |
| Erythema multiforme                                               | 0                          | 1 (0,6)                |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>   |                            |                        |
| Gesamt                                                            | 1 (0,4)                    | 1 (0,6)                |
| Osteoarthritis der Wirbelsäule                                    | 1 (0,4)                    | 0                      |
| Muskuläre Schwäche                                                | 0                          | 1 (0,6)                |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                       |                            |                        |
| Gesamt                                                            | 2 (0,8)                    | 2 (1,1)                |

| SOC/PT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Isa-VRd (N = 263)<br>n (%) | VRd (N = 181)<br>n (%) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------|
| Nierenfunktionsbeeinträchtigung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1 (0,4)                    | 0                      |
| Renaltubuläre Azidose                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1 (0,4)                    | 0                      |
| Akute Nierenschädigung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0                          | 1 (0,6)                |
| Chronische Nierenerkrankung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 0                          | 1 (0,6)                |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            |                        |
| Gesamt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 7 (2,7)                    | 5 (2,8)                |
| Plötzlicher Tod                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 4 (1,5)                    | 0                      |
| Asthenie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 1 (0,4)                    | 1 (0,6)                |
| Tod                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1 (0,4)                    | 1 (0,6)                |
| Multiorgandysfunktionssyndrom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1 (0,4)                    | 0                      |
| Ermüdung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 0                          | 1 (0,6)                |
| Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0                          | 1 (0,6)                |
| Generalisiertes Ödem                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0                          | 1 (0,6)                |
| <b>Untersuchungen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                        |
| Gesamt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1 (0,4)                    | 0                      |
| Amylase erhöht                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1 (0,4)                    | 0                      |
| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                        |
| Gesamt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 3 (1,1)                    | 0                      |
| Sturz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 2 (0,8)                    | 0                      |
| Oberschenkelfraktur                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 2 (0,8)                    | 0                      |
| Datenschnitt: 03.10.2023 (operativ), Analysepopulation: SAF<br>COVID-19: Coronavirus Disease 2019; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term nach MedDRA;<br>RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SAF: Sicherheitsanalyseset (Safety Analysis Set); SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.<br>Quelle: Sanofi 2024b |                            |                        |

Tabelle 4-70: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“

| SOC/PT                                                                 | Isa-VRd (N = 195)<br>n (%) | VRd (N = 136)<br>n (%) |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------|
| <b>IMROZ – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“</b> |                            |                        |
| UE, die zum Therapieabbruch führen                                     | 45 (23,1)                  | 37 (27,2)              |

| SOC/PT                                                                                         | Isa-VRd (N = 195)<br>n (%) | VRd (N = 136)<br>n (%) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                                                 |                            |                        |
| Gesamt                                                                                         | 18 (9,2)                   | 14 (10,3)              |
| COVID-19-Lungenentzündung                                                                      | 5 (2,6)                    | 1 (0,7)                |
| Pneumonie                                                                                      | 6 (3,1)                    | 4 (2,9)                |
| Sepsis                                                                                         | 2 (1,0)                    | 1 (0,7)                |
| Bronchitis durch Pilz                                                                          | 1 (0,5)                    | 0                      |
| Candidasepsis                                                                                  | 1 (0,5)                    | 0                      |
| Virusinfektion der unteren Luftwege                                                            | 1 (0,5)                    | 0                      |
| Pneumonie durch Klebsiella                                                                     | 1 (0,5)                    | 0                      |
| Pneumonie durch Pseudomonas                                                                    | 1 (0,5)                    | 1 (0,7)                |
| Septischer Schock                                                                              | 1 (0,5)                    | 1 (0,7)                |
| Bronchitis                                                                                     | 0                          | 1 (0,7)                |
| Clostridium difficile-Kolitis                                                                  | 0                          | 1 (0,7)                |
| COVID-19                                                                                       | 0                          | 1 (0,7)                |
| Escherichia-Sepsis                                                                             | 0                          | 1 (0,7)                |
| Meningitis durch Kryptokokken                                                                  | 0                          | 1 (0,7)                |
| Aspirationspneumonie                                                                           | 0                          | 1 (0,7)                |
| Respiratory Syncytial Virus-Infektion                                                          | 0                          | 1 (0,7)                |
| Harnwegsinfektion                                                                              | 0                          | 2 (1,5)                |
| Urosepsis                                                                                      | 0                          | 1 (0,7)                |
| <b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b> |                            |                        |
| Gesamt                                                                                         | 6 (3,1)                    | 5 (3,7)                |
| Rektales Adenokarzinom                                                                         | 2 (1,0)                    | 0                      |
| Neubildung der Lunge bösartig                                                                  | 1 (0,5)                    | 0                      |
| Myelodysplastisches Syndrom                                                                    | 1 (0,5)                    | 1 (0,7)                |
| Neuroendokrines Karzinom der Haut                                                              | 1 (0,5)                    | 0                      |
| Kleinzelliges Lungenkarzinom                                                                   | 1 (0,5)                    | 0                      |
| Adenokarzinom des Kolons                                                                       | 0                          | 2 (1,5)                |
| Blasenübergangszellkarzinom                                                                    | 0                          | 1 (0,7)                |
| Invasives duktales Mammakarzinom                                                               | 0                          | 1 (0,7)                |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                                            |                            |                        |
| Gesamt                                                                                         | 0                          | 3 (2,2)                |

| <b>SOC/PT</b>                                                     | <b>Isa-VRd (N = 195)<br/>n (%)</b> | <b>VRd (N = 136)<br/>n (%)</b> |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| Anämie                                                            | 0                                  | 1 (0,7)                        |
| Pure red cell aplasia                                             | 0                                  | 1 (0,7)                        |
| Thrombozytopenie                                                  | 0                                  | 1 (0,7)                        |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                      |                                    |                                |
| Gesamt                                                            | 1 (0,5)                            | 0                              |
| Tumorlysesyndrom                                                  | 1 (0,5)                            | 0                              |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                             |                                    |                                |
| Gesamt                                                            | 6 (3,1)                            | 3 (2,2)                        |
| Chronische entzündliche demyelinisierende Polyradikuloneuropathie | 1 (0,5)                            | 0                              |
| Demenz                                                            | 1 (0,5)                            | 1 (0,7)                        |
| Ischämischer Schlaganfall                                         | 1 (0,5)                            | 0                              |
| Neuralgie                                                         | 1 (0,5)                            | 0                              |
| Morbus Parkinson                                                  | 1 (0,5)                            | 0                              |
| Periphere sensorische Neuropathie                                 | 1 (0,5)                            | 0                              |
| Guillain-Barré-Syndrom                                            | 0                                  | 1 (0,7)                        |
| Periphere sensomotorische Neuropathie                             | 0                                  | 1 (0,7)                        |
| <b>Herzerkrankungen</b>                                           |                                    |                                |
| Gesamt                                                            | 1 (0,5)                            | 4 (2,9)                        |
| Vorhofflimmern                                                    | 1 (0,5)                            | 1 (0,7)                        |
| Vorhofflattern                                                    | 0                                  | 1 (0,7)                        |
| Herzinsuffizienz                                                  | 0                                  | 1 (0,7)                        |
| Herzinsuffizienz akut                                             | 0                                  | 1 (0,7)                        |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>                                          |                                    |                                |
| Gesamt                                                            | 0                                  | 2 (1,5)                        |
| Hypotonie                                                         | 0                                  | 1 (0,7)                        |
| Orthostasesyndrom                                                 | 0                                  | 1 (0,7)                        |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> |                                    |                                |
| Gesamt                                                            | 2 (1,0)                            | 3 (2,2)                        |
| Dyspnoe                                                           | 1 (0,5)                            | 1 (0,7)                        |
| Lungenembolie                                                     | 1 (0,5)                            | 1 (0,7)                        |
| Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung                            | 0                                  | 1 (0,7)                        |

| SOC/PT                                                                    | Isa-VRd (N = 195)<br>n (%) | VRd (N = 136)<br>n (%) |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------|
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                            |                            |                        |
| Gesamt                                                                    | 0                          | 2 (1,5)                |
| Diarrhö                                                                   | 0                          | 2 (1,5)                |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>                                      |                            |                        |
| Gesamt                                                                    | 3 (1,5)                    | 0                      |
| Kongestive Hepatopathie                                                   | 1 (0,5)                    | 0                      |
| Leberzirrhose                                                             | 1 (0,5)                    | 0                      |
| Hepatitis cholestatisch                                                   | 1 (0,5)                    | 0                      |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>                     |                            |                        |
| Gesamt                                                                    | 2 (1,0)                    | 1 (0,7)                |
| Medikamentenausschlag                                                     | 1 (0,5)                    | 0                      |
| Ausschlag                                                                 | 1 (0,5)                    | 0                      |
| Erythema multiforme                                                       | 0                          | 1 (0,7)                |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>             |                            |                        |
| Gesamt                                                                    | 1 (0,5)                    | 1 (0,7)                |
| Osteoarthritis der Wirbelsäule                                            | 1 (0,5)                    | 0                      |
| Muskuläre Schwäche                                                        | 0                          | 1 (0,7)                |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                               |                            |                        |
| Gesamt                                                                    | 2 (1,0)                    | 2 (1,5)                |
| Nierenfunktionsbeeinträchtigung                                           | 1 (0,5)                    | 0                      |
| Renaltubuläre Azidose                                                     | 1 (0,5)                    | 0                      |
| Akute Nierenschädigung                                                    | 0                          | 1 (0,7)                |
| Chronische Nierenerkrankung                                               | 0                          | 1 (0,7)                |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>       |                            |                        |
| Gesamt                                                                    | 6 (3,1)                    | 4 (2,9)                |
| Plötzlicher Tod                                                           | 3 (1,5)                    | 0                      |
| Asthenie                                                                  | 1 (0,5)                    | 1 (0,7)                |
| Tod                                                                       | 1 (0,5)                    | 1 (0,7)                |
| Multiorgandysfunktionssyndrom                                             | 1 (0,5)                    | 0                      |
| Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes            | 0                          | 1 (0,7)                |
| Generalisiertes Ödem                                                      | 0                          | 1 (0,7)                |
| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b> |                            |                        |
| Gesamt                                                                    | 1 (0,5)                    | 0                      |
| Oberschenkelfraktur                                                       | 1 (0,5)                    | 0                      |

| SOC/PT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Isa-VRd (N = 195)<br>n (%) | VRd (N = 136)<br>n (%) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------|
| <p>Datenschnitt: 03.10.2023 (operativ), Analysepopulation: SAF</p> <p>ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; COVID-19: Coronavirus Disease 2019; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SAF: Sicherheitsanalyseset (Safety Analysis Set); SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.</p> <p>Quelle: Sanofi 2024b</p> |                            |                        |

Die deskriptiven Analysen der UE, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA SOC und PT sind für die Gesamtpopulation in Tabelle 4-69 und für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ in Tabelle 4-70 dargestellt.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten des ersten UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt                                                    | Isa-VRd       |                                        | VRd          |                                        | Isa-VRd vs. VRd                               |                              |
|-------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------|--------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
|                                                             | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)      | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>IMROZ – Gesamtpopulation</b>                             |               |                                        |              |                                        |                                               |                              |
| <b>UE von besonderem Interesse</b>                          |               |                                        |              |                                        |                                               |                              |
| Gesamtrate                                                  | 36/263 (13,7) | NE [NE; NE]                            | 13/181 (7,2) | NE [NE; NE]                            | 1,53 [0,81; 2,89] 0,1881                      | 0,1846                       |
| Akute Infektionsreaktionen Grad ≥ 3                         | 2/263 (0,8)   | NE [NE; NE]                            | 0/181 (0,0)  | NE [NE; NE]                            | n.b. [n.b.; n.b.] n.b.                        | 0,2402                       |
| Zusätzliche primäre Malignome                               | 38/263 (14,4) | NE [NE; NE]                            | 14/181 (7,7) | NE [NE; NE]                            | 1,49 [0,81; 2,75] 0,2032                      | 0,2001                       |
| <b>Schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE Grad ≥ 3)</b> |               |                                        |              |                                        |                                               |                              |
| Gesamtrate                                                  | 19/263 (7,2)  | NE [NE; NE]                            | 7/181 (3,9)  | NE [NE; NE]                            | 1,49 [0,63; 3,56] 0,3661                      | 0,3627                       |
| Zusätzliche primäre Malignome                               | 19/263 (7,2)  | NE [NE; NE]                            | 7/181 (3,9)  | NE [NE; NE]                            | 1,46 [0,61; 3,48] 0,3911                      | 0,3881                       |
| <b>Schwerwiegende UE von besonderem Interesse</b>           |               |                                        |              |                                        |                                               |                              |
| Gesamtrate                                                  | 22/263 (8,4)  | NE [NE; NE]                            | 10/181 (5,5) | NE [NE; NE]                            | 1,22 [0,58; 2,59] 0,5975                      | 0,5968                       |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Isa-VRd       |                                        | VRd          |                                        | Isa-VRd vs. VRd                               |                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------|--------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | n/N (%)       | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N (%)      | Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank p-Wert <sup>c</sup> |
| Akute Infektionsreaktionen Grad ≥ 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1/263 (0,4)   | NE [NE; NE]                            | 0/181 (0,0)  | NE [NE; NE]                            | n.b. [n.b.; n.b.] n.b.                        | 0,4068                       |
| Zusätzliche primäre Malignome                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 23/263 (8,7)  | NE [NE; NE]                            | 10/181 (5,5) | NE [NE; NE]                            | 1,27 [0,60; 2,68] 0,5258                      | 0,5248                       |
| <b>IMROZ – Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |               |                                        |              |                                        |                                               |                              |
| <b>UE von besonderem Interesse</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |               |                                        |              |                                        |                                               |                              |
| Gesamtrate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 27/195 (13,8) | NE [NE; NE]                            | 11/136 (8,1) | NE [NE; NE]                            | 1,40 [0,69; 2,82] 0,3505                      | 0,3482                       |
| Zusätzliche primäre Malignome                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 30/195 (15,4) | NE [NE; NE]                            | 12/136 (8,8) | NE [NE; NE]                            | 1,42 [0,73; 2,78] 0,3040                      | 0,3014                       |
| <b>Schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE Grad ≥ 3)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |               |                                        |              |                                        |                                               |                              |
| Gesamtrate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 13/195 (6,7)  | NE [NE; NE]                            | 6/136 (4,4)  | NE [NE; NE]                            | 1,22 [0,46; 3,21] 0,6908                      | 0,6903                       |
| Zusätzliche primäre Malignome                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 14/195 (7,2)  | NE [NE; NE]                            | 6/136 (4,4)  | NE [NE; NE]                            | 1,30 [0,50; 3,38] 0,5944                      | 0,5933                       |
| <b>Schwerwiegende UE von besonderem Interesse</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |               |                                        |              |                                        |                                               |                              |
| Gesamtrate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 18/195 (9,2)  | NE [NE; NE]                            | 9/136 (6,6)  | NE [NE; NE]                            | 1,13 [0,51; 2,53] 0,7608                      | 0,7606                       |
| Zusätzliche primäre Malignome                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 19/195 (9,7)  | NE [NE; NE]                            | 9/136 (6,6)  | NE [NE; NE]                            | 1,19 [0,54; 2,63] 0,6681                      | 0,6677                       |
| <p>Datenschnitt: 03.10.2023 (operativ), Analysepopulation: SAF</p> <p>a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer.</p> <p>b: Berechnet mittels Cox-Regression, mit den randomisierten Studienarmen als Kovariate.</p> <p>c: Berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank Test.</p> <p>ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.b.: Nicht berechenbar; NE: Nicht evaluierbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); R-ISS: Revised International Staging System; SAF: Sicherheitsanalyseset (Safety Analysis Set); UE: Unerwünschtes Ereignis; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.</p> <p>Quelle: Sanofi 2024b</p> |               |                                        |              |                                        |                                               |                              |



Die Analysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE von besonderem Interesse zeigen für keinen Schweregrad (UE, schwere UE, SUE), keine Population und kein UE einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 4-71). Hinsichtlich der UE von besonderem Interesse, Schwangerschaft einer Patientin oder Schwangerschaft einer Partnerin eines Patienten sowie symptomatische Überdosierung mit Studienmedikation (Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason) sind keine Ereignisse aufgetreten.

*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 (IMROZ) 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 übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext 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.<sup>16</sup>

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.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

- 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.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

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

Tabelle 4-72: Matrix der berichteten Subgruppenanalysen (Teil 1 von 2)

| Endpunkte                                                     | Subgruppe   |       |            |            |                      |                  |                                           |                                                   |
|---------------------------------------------------------------|-------------|-------|------------|------------|----------------------|------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|                                                               | Alter (IRT) | Alter | Geschlecht | Abstammung | Geographische Region | Baseline ECOG-PS | ISS-Krankheitsstadium bei Studieneintritt | R-ISS-Krankheitsstadium bei Studieneintritt (IRT) |
| <b>Mortalität</b>                                             |             |       |            |            |                      |                  |                                           |                                                   |
| OS                                                            | ○           | ○     | ○          | ○          | ○                    | ○                | ○                                         | ○                                                 |
| <b>Morbidität</b>                                             |             |       |            |            |                      |                  |                                           |                                                   |
| PFS                                                           | ●           | ●     | ●          | ●          | ●                    | ●                | ●                                         | ●                                                 |
| ORR                                                           | ○           | ○     | ○          | ○          | ○                    | ○                | ○                                         | ○                                                 |
| MRD-Negativitätsrate (10 <sup>-5</sup> )                      | ○           | ○     | ○          | ○          | ○                    | ○                | ○                                         | ○                                                 |
| EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)                                 | ○           | ○     | ○          | ○          | ○                    | ○                | ○                                         | ○                                                 |
| EORTC QLQ-MY20 (Symptomskalen)                                | ○           | ○     | ○          | ○          | ○                    | ○                | ○                                         | ○                                                 |
| EQ-5D VAS                                                     | ○           | ○     | ○          | ○          | ○                    | ○                | ○                                         | ○                                                 |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>                     |             |       |            |            |                      |                  |                                           |                                                   |
| EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen / Globaler Gesundheitszustand) | ○           | ○     | ○          | ○          | ○                    | ○                | ○                                         | ○                                                 |
| EORTC QLQ-MY20 (Funktionsskalen)                              | ○           | ○     | ○          | ○          | ○                    | ○                | ○                                         | ○                                                 |
| <b>Sicherheit und Verträglichkeit</b>                         |             |       |            |            |                      |                  |                                           |                                                   |
| Verträglichkeit <sup>a</sup>                                  | ○           | ●     | ●          | ●          | ○                    | ○                | ○                                         | ○                                                 |

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

| Endpunkte                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Subgruppe   |       |            |            |                      |                  |                                           |                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------|------------|------------|----------------------|------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Alter (IRT) | Alter | Geschlecht | Abstammung | Geographische Region | Baseline ECOG-PS | ISS-Krankheitsstadium bei Studieneintritt | R-ISS-Krankheitsstadium bei Studieneintritt (IRT) |
| <p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse.</p> <p>a: Umfasst die Gesamtraten zu UE, SUE, Schwere UE (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) und nach SOC und PT, die Gesamtrate der UE, die zum Therapieabbruch führten, sowie die UESI, schwerwiegende UESI und schwere UESI (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; del: Deletion; 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 VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; IRT: Interactive Response Technology; ISS: International Staging System; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PT: Preferred Term nach MedDRA; R-ISS: Revised International Staging System; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse.</p> <p>Quelle: Sanofi 2023b</p> |             |       |            |            |                      |                  |                                           |                                                   |

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

Tabelle 4-73: Matrix der berichteten Subgruppenanalysen (Teil 2 von 2)

| Subgruppe<br>Endpunkte                                                 | Zyto genetische<br>Abnormalität<br>(del(17p), t(4;14),<br>t(14;16)) | Zyto genetische<br>Abnormalität<br>1q21+ | Typ des Multiplen<br>Myeloms bei<br>Studieneintritt | Extra/Para-<br>medulläres<br>Plasmozytom zu<br>Baseline (IRC) | Plasmazell-<br>erkrankungen<br>(IRC) | Baseline<br>Kreatinin<br>Clearance (eGFR) | Hämoglobin zu<br>Baseline | Leberstatus |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------|-------------|
| <b>Mortalität</b>                                                      |                                                                     |                                          |                                                     |                                                               |                                      |                                           |                           |             |
| OS                                                                     | ○                                                                   | ○                                        | ○                                                   | ○                                                             | ○                                    | ○                                         | ○                         | ○           |
| <b>Morbidität</b>                                                      |                                                                     |                                          |                                                     |                                                               |                                      |                                           |                           |             |
| PFS (IRC)                                                              | ●                                                                   | ●                                        | ●                                                   | ●                                                             | ●                                    | ●                                         | ●                         | ○           |
| ORR                                                                    | ○                                                                   | ○                                        | ○                                                   | ○                                                             | ○                                    | ○                                         | ○                         | ○           |
| MRD-Negativitätsrate<br>(10 <sup>-5</sup> )                            | ○                                                                   | ○                                        | ○                                                   | ○                                                             | ○                                    | ○                                         | ○                         | ○           |
| EORTC QLQ-C30<br>(Symptomskalen)                                       | ○                                                                   | ○                                        | ○                                                   | ○                                                             | ○                                    | ○                                         | ○                         | ○           |
| EORTC QLQ-MY20<br>(Symptomskalen)                                      | ○                                                                   | ○                                        | ○                                                   | ○                                                             | ○                                    | ○                                         | ○                         | ○           |
| EQ-5D VAS                                                              | ○                                                                   | ○                                        | ○                                                   | ○                                                             | ○                                    | ○                                         | ○                         | ○           |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>                              |                                                                     |                                          |                                                     |                                                               |                                      |                                           |                           |             |
| EORTC QLQ-C30<br>(Funktionsskalen /<br>Globaler<br>Gesundheitszustand) | ○                                                                   | ○                                        | ○                                                   | ○                                                             | ○                                    | ○                                         | ○                         | ○           |
| EORTC QLQ-MY20<br>(Funktionsskalen)                                    | ○                                                                   | ○                                        | ○                                                   | ○                                                             | ○                                    | ○                                         | ○                         | ○           |
| <b>Sicherheit und Verträglichkeit</b>                                  |                                                                     |                                          |                                                     |                                                               |                                      |                                           |                           |             |
| Verträglichkeit <sup>a</sup>                                           | ○                                                                   | ○                                        | ○                                                   | ○                                                             | ○                                    | ●                                         | ○                         | ●           |

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

| Endpunkte                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Subgruppe                                                 |                                   |                                               |                                                    |                               |                                     |                        |             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|------------------------|-------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Zytoгенетische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16)) | Zytoгенетische Abnormalität 1q21+ | Typ des Multiples Myeloms bei Studieneintritt | Extra/Paramedulläres Plasmazytom zu Baseline (IRC) | Plasmazell-erkrankungen (IRC) | Baseline Kreatinin Clearance (eGFR) | Hämoglobin zu Baseline | Leberstatus |
| <p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse.</p> <p>a: Umfasst die Gesamtraten zu UE, SUE, Schwere UE (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) und nach SOC und PT, die Gesamtrate der UE, die zum Therapieabbruch führten, sowie die UESI, schwerwiegende UESI und schwere UESI (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; del: Deletion; 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; EQ5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; IRC: Independent Review Committee; IRT: Interactive Response Technology; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PT: Preferred Term nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; t: Translokation; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse.</p> <p>Quelle: Sanofi 2023b</p> |                                                           |                                   |                                               |                                                    |                               |                                     |                        |             |

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-74 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.

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

Tabelle 4-74: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt – Gesamtpopulation (Teil 1 von 2)

| Subgruppe<br>Endpunkt                                          | Alter (IRT)          | Alter      | Geschlecht        | Abstammung        | Geographische Region | Baseline ECOG-PS  | ISS-Krankheitsstadium bei Studieneintritt | R-ISS-Krankheitsstadium bei Studieneintritt (IRT) |
|----------------------------------------------------------------|----------------------|------------|-------------------|-------------------|----------------------|-------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Mortalität</b>                                              |                      |            |                   |                   |                      |                   |                                           |                                                   |
| OS <sup>a</sup>                                                | p = 0,2209           | p = 0,1498 | p = 0,5707        | p = 0,1248        | p = 0,1708           | p = 0,4325        | p = 0,4852                                | p = 0,5958                                        |
| <b>Morbidität</b>                                              |                      |            |                   |                   |                      |                   |                                           |                                                   |
| PFS (IRC) <sup>a</sup>                                         | p = 0,2780           | p = 0,3359 | p = 0,2466        | p = 0,1608        | p = 0,4835           | p = 0,9057        | p = 0,4266                                | p = 0,3059                                        |
| ORR <sup>a</sup>                                               | <b>p &lt; 0,0001</b> | p = 0,6793 | <b>p = 0,0487</b> | p = 0,3055        | p = 0,8747           | p = 0,9933        | p = 0,9181                                | p = 0,6331                                        |
| MRD-Negativitätsrate (10 <sup>-5</sup> ) <sup>a</sup>          | p = 0,7287           | p = 0,0543 | p = 0,2037        | p = 0,4847        | p = 0,5670           | p = 0,0733        | p = 0,3812                                | p = 0,9247                                        |
| <b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung</b> |                      |            |                   |                   |                      |                   |                                           |                                                   |
| Finanzielle Schwierigkeiten <sup>a</sup>                       | p = 0,5482           | p = 0,3732 | p = 0,4608        | p = 0,8106        | p = 0,9389           | p = 0,9929        | p = 0,6343                                | p = 0,3768                                        |
| Fatigue <sup>a</sup>                                           | p = 0,2110           | p = 0,2285 | <b>p = 0,0013</b> | p = 0,6915        | p = 0,9558           | p = 0,1427        | p = 0,1446                                | p = 0,7489                                        |
| Schmerzen <sup>a</sup>                                         | p = 0,9030           | p = 0,9070 | p = 0,1152        | p = 0,4403        | p = 0,8649           | p = 0,9828        | p = 0,7913                                | p = 0,8072                                        |
| Übelkeit und Erbrechen <sup>a</sup>                            | p = 0,2296           | p = 0,3031 | p = 0,1149        | p = 0,2981        | p = 0,0676           | p = 0,9584        | p = 0,9887                                | p = 0,9847                                        |
| Dyspnoe <sup>a</sup>                                           | p = 0,0641           | p = 0,2078 | <b>p = 0,0053</b> | p = 0,7248        | p = 0,9241           | p = 0,5791        | p = 0,8539                                | p = 0,5167                                        |
| Schlafstörungen <sup>a</sup>                                   | p = 0,7595           | p = 0,5481 | p = 0,0910        | <b>p = 0,0406</b> | p = 0,0587           | p = 0,4033        | p = 0,7740                                | p = 0,4373                                        |
| Appetitverlust <sup>a</sup>                                    | p = 0,5294           | p = 0,8426 | p = 0,2979        | p = 0,6482        | p = 0,6604           | <b>p = 0,0154</b> | p = 0,5538                                | p = 0,0883                                        |
| Obstipation <sup>a</sup>                                       | p = 0,3011           | p = 0,4010 | <b>p = 0,0467</b> | p = 0,8823        | p = 0,7547           | p = 0,5243        | p = 0,9441                                | p = 0,7535                                        |
| Diarrhö <sup>a</sup>                                           | p = 0,7467           | p = 0,3140 | p = 0,1791        | p = 0,1982        | p = 0,6022           | <b>p = 0,0428</b> | p = 0,4619                                | p = 0,1848                                        |

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

| Subgruppe<br>Endpunkt                                           | Alter (IRT) | Alter             | Geschlecht        | Abstammung | Geographische Region | Baseline ECOG-PS  | ISS-Krankheitsstadium bei Studieneintritt | R-ISS-Krankheitsstadium bei Studieneintritt (IRT) |
|-----------------------------------------------------------------|-------------|-------------------|-------------------|------------|----------------------|-------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur ersten Verschlechterung</b>       |             |                   |                   |            |                      |                   |                                           |                                                   |
| Finanzielle Schwierigkeiten <sup>a</sup>                        | p = 0,4304  | p = 0,7101        | p = 0,1234        | p = 0,7069 | p = 0,6014           | p = 0,1292        | p = 0,0998                                | p = 0,6104                                        |
| Fatigue <sup>a</sup>                                            | p = 0,2653  | p = 0,3478        | p = 0,0505        | p = 0,5894 | p = 0,3574           | p = 0,6906        | p = 0,5678                                | p = 0,1414                                        |
| Schmerzen <sup>a</sup>                                          | p = 0,1395  | p = 0,2930        | p = 0,5925        | p = 0,6148 | p = 0,9575           | p = 0,1547        | p = 0,8417                                | p = 0,1975                                        |
| Übelkeit und Erbrechen <sup>a</sup>                             | p = 0,1372  | <b>p = 0,0473</b> | p = 0,2620        | p = 0,1407 | p = 0,3936           | p = 0,5952        | p = 0,3550                                | p = 0,3567                                        |
| Dyspnoe <sup>a</sup>                                            | p = 0,2546  | p = 0,5084        | p = 0,1837        | p = 0,1755 | p = 0,3015           | p = 0,9179        | p = 0,0766                                | p = 0,8928                                        |
| Schlafstörungen <sup>a</sup>                                    | p = 0,2351  | p = 0,4869        | p = 0,1866        | p = 0,1167 | p = 0,4620           | p = 0,5781        | p = 0,6150                                | p = 0,4232                                        |
| Appetitverlust <sup>a</sup>                                     | p = 0,9264  | p = 0,8505        | p = 0,1082        | p = 0,4550 | p = 0,3597           | <b>p = 0,0412</b> | p = 0,4204                                | p = 0,5521                                        |
| Obstipation <sup>a</sup>                                        | p = 0,6368  | p = 0,8716        | p = 0,7079        | p = 0,7424 | p = 0,9758           | p = 0,1946        | p = 0,8389                                | p = 0,9326                                        |
| Diarrhö <sup>a</sup>                                            | p = 0,7883  | p = 0,2236        | p = 0,6661        | p = 0,8625 | p = 0,8421           | p = 0,6716        | p = 0,8236                                | <b>p = 0,0041</b>                                 |
| <b>EORTC QLQ-MY20 Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung</b> |             |                   |                   |            |                      |                   |                                           |                                                   |
| Krankheitssymptome <sup>a</sup>                                 | p = 0,3408  | p = 0,6030        | p = 0,6303        | p = 0,4629 | p = 0,7181           | p = 0,9784        | p = 0,0868                                | p = 0,7747                                        |
| Behandlungsbedingte unerwünschte Effekte <sup>a</sup>           | p = 0,3012  | p = 0,6222        | <b>p = 0,0040</b> | p = 0,6536 | p = 0,1354           | p = 0,5818        | p = 0,6806                                | p = 0,8625                                        |
| <b>EORTC QLQ-MY20 Zeit bis zur ersten Verschlechterung</b>      |             |                   |                   |            |                      |                   |                                           |                                                   |
| Krankheitssymptome <sup>a</sup>                                 | p = 0,1453  | p = 0,2755        | p = 0,9616        | p = 0,0550 | p = 0,4958           | p = 0,3436        | p = 0,1867                                | p = 0,7466                                        |
| Behandlungsbedingte unerwünschte Effekte <sup>a</sup>           | p = 0,7363  | p = 0,8971        | <b>p = 0,0445</b> | p = 0,5098 | p = 0,1444           | p = 0,9777        | p = 0,5958                                | p = 0,1039                                        |



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

| Subgruppe<br>Endpunkt                                          | Alter (IRT)       | Alter             | Geschlecht        | Abstammung | Geographische Region | Baseline ECOG-PS | ISS-Krankheitsstadium bei Studieneintritt | R-ISS-Krankheitsstadium bei Studieneintritt (IRT) |
|----------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------|----------------------|------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>EQ-5D VAS Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung</b>     |                   |                   |                   |            |                      |                  |                                           |                                                   |
| EQ-5D VAS <sup>a</sup>                                         | p = 0,4790        | p = 0,5090        | p = 0,7188        | p = 0,2536 | p = 0,5936           | p = 0,2250       | p = 0,1983                                | p = 0,5946                                        |
| <b>EQ-5D VAS Zeit bis zur ersten Verschlechterung</b>          |                   |                   |                   |            |                      |                  |                                           |                                                   |
| EQ-5D VAS <sup>a</sup>                                         | p = 0,8550        | p = 0,6260        | p = 0,0521        | p = 0,2476 | p = 0,1448           | p = 0,0953       | p = 0,6593                                | p = 0,2503                                        |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>                      |                   |                   |                   |            |                      |                  |                                           |                                                   |
| <b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung</b> |                   |                   |                   |            |                      |                  |                                           |                                                   |
| Globaler Gesundheitszustand <sup>a</sup>                       | p = 0,3210        | p = 0,1617        | p = 0,8439        | p = 0,3493 | p = 0,5386           | p = 0,2564       | p = 0,4087                                | p = 0,3380                                        |
| Physisches Empfinden <sup>a</sup>                              | <b>p = 0,0374</b> | p = 0,1454        | p = 0,2533        | p = 0,2343 | p = 0,2950           | p = 0,9784       | p = 0,1646                                | p = 0,1473                                        |
| Rollenfunktion <sup>a</sup>                                    | p = 0,3090        | p = 0,3910        | <b>p = 0,0078</b> | p = 0,8230 | p = 0,9573           | p = 0,1322       | p = 0,3500                                | p = 0,1487                                        |
| Kognitives Empfinden <sup>a</sup>                              | p = 0,5397        | p = 0,7425        | p = 0,1918        | p = 0,4653 | p = 0,8627           | p = 0,9441       | p = 0,6775                                | <b>p = 0,0326</b>                                 |
| Emotionales Empfinden <sup>a</sup>                             | p = 0,5093        | p = 0,8089        | p = 0,2315        | p = 0,3420 | p = 0,6503           | p = 0,8907       | p = 0,3774                                | p = 0,1029                                        |
| Soziale Funktion <sup>a</sup>                                  | p = 0,9014        | p = 0,9438        | <b>p = 0,0478</b> | p = 0,3468 | p = 0,5537           | p = 0,7471       | p = 0,2362                                | p = 0,3234                                        |
| <b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur ersten Verschlechterung</b>      |                   |                   |                   |            |                      |                  |                                           |                                                   |
| Globaler Gesundheitszustand <sup>a</sup>                       | p = 0,5087        | <b>p = 0,0486</b> | p = 0,6718        | p = 0,7429 | p = 0,1950           | p = 0,2773       | p = 0,5369                                | p = 0,5767                                        |
| Physisches Empfinden <sup>a</sup>                              | p = 0,6348        | p = 0,9105        | <b>p = 0,0067</b> | p = 0,7137 | <b>p = 0,0456</b>    | p = 0,0870       | p = 0,5461                                | p = 0,6741                                        |
| Rollenfunktion <sup>a</sup>                                    | p = 0,8840        | p = 0,5506        | p = 0,5463        | p = 0,6462 | p = 0,7725           | p = 0,3608       | p = 0,8733                                | p = 0,7831                                        |
| Kognitives Empfinden <sup>a</sup>                              | p = 0,7582        | p = 0,8112        | p = 0,6326        | p = 0,9474 | p = 0,5777           | p = 0,6813       | p = 0,5146                                | p = 0,3416                                        |

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

| Subgruppe<br>Endpunkt                                           | Alter (IRT)       | Alter             | Geschlecht        | Abstammung | Geographische Region | Baseline ECOG-PS | ISS-Krankheitsstadium bei Studieneintritt | R-ISS-Krankheitsstadium bei Studieneintritt (IRT) |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------|----------------------|------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Emotionales Empfinden <sup>a</sup>                              | p = 0,7155        | p = 0,7964        | p = 0,5492        | p = 0,1809 | p = 0,7553           | p = 0,7105       | p = 0,9314                                | p = 0,8574                                        |
| Soziale Funktion <sup>a</sup>                                   | p = 0,3733        | p = 0,6728        | p = 0,1651        | p = 0,4561 | p = 0,7916           | p = 0,1513       | p = 0,7172                                | p = 0,9296                                        |
| <b>EORTC QLQ-MY20 Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung</b> |                   |                   |                   |            |                      |                  |                                           |                                                   |
| Zukunftsperspektive <sup>a</sup>                                | p = 0,3116        | p = 0,6687        | p = 0,3002        | p = 0,2123 | p = 0,3272           | p = 0,3835       | p = 0,8044                                | p = 0,1437                                        |
| Körperbild <sup>a</sup>                                         | p = 0,6634        | p = 0,3771        | <b>p = 0,0081</b> | p = 0,7973 | p = 0,2160           | p = 0,1339       | p = 0,3683                                | p = 0,7026                                        |
| <b>EORTC QLQ-MY20 Zeit bis zur ersten Verschlechterung</b>      |                   |                   |                   |            |                      |                  |                                           |                                                   |
| Zukunftsperspektive <sup>a</sup>                                | p = 0,8251        | p = 0,9277        | p = 0,0689        | p = 0,9764 | p = 0,9405           | p = 0,1451       | p = 0,1281                                | p = 0,2639                                        |
| Körperbild <sup>a</sup>                                         | p = 0,1116        | p = 0,2761        | <b>p = 0,0133</b> | p = 0,5286 | p = 0,4429           | p = 0,2452       | p = 0,4901                                | p = 0,1822                                        |
| <b>Sicherheit und Verträglichkeit</b>                           |                   |                   |                   |            |                      |                  |                                           |                                                   |
| Jegliche UE <sup>a</sup>                                        | <b>p = 0,0070</b> | <b>p = 0,0332</b> | p = 0,6699        | p = 0,4636 | p = 0,7839           | p = 0,5963       | p = 0,7770                                | p = 0,6734                                        |
| Schwere UE (CTCAE Grad $\geq 3$ ) <sup>a</sup>                  | p = 0,1910        | p = 0,3374        | p = 0,3546        | p = 0,6805 | p = 0,8434           | p = 0,4433       | p = 0,2651                                | p = 0,2431                                        |
| Schwerwiegende UE <sup>a</sup>                                  | p = 0,2445        | p = 0,4922        | p = 0,4293        | p = 0,4503 | p = 0,9465           | p = 0,5692       | p = 0,3806                                | p = 0,6923                                        |
| UE, die zum Therapieabbruch führten <sup>a</sup>                | p = 0,7025        | p = 0,9125        | p = 0,6490        | p = 0,3569 | p = 0,9506           | p = 0,3478       | p = 0,5433                                | p = 0,2327                                        |
| Gesamtrate UESI <sup>a</sup>                                    | p = 0,3429        | p = 0,3159        | p = 0,4544        | p = 0,9886 | p = 0,9948           | p = 0,4240       | p = 0,9554                                | p = 0,8826                                        |
| Gesamtrate schwere UESI (CTCAE Grad $\geq 3$ ) <sup>a</sup>     | p = 0,4309        | p = 0,4902        | p = 0,3804        | p = 0,9913 | p = 0,6982           | p = 0,4379       | p = 0,3588                                | p = 0,9895                                        |
| Gesamtrate schwerwiegende UESI <sup>a</sup>                     | p = 0,6132        | p = 0,5722        | p = 0,8746        | p = 0,9910 | p = 0,9902           | p = 0,1734       | p = 0,7118                                | p = 0,9214                                        |

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

| Subgruppe<br>Endpunkt                                                      | Alter (IRT) | Alter      | Geschlecht | Abstammung | Geographische Region | Baseline ECOG-PS | ISS-Krankheitsstadium bei Studieneintritt | R-ISS-Krankheitsstadium bei Studieneintritt (IRT) |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------|------------|------------|------------|----------------------|------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Jegliche UESI</b>                                                       |             |            |            |            |                      |                  |                                           |                                                   |
| UESI - Akute Infektionsreaktionen mit CTCAE Grad $\geq 3^a$                | k.A.        | k.A.       | k.A.       | k.A.       | k.A.                 | k.A.             | k.A.                                      | k.A.                                              |
| UESI - Zusätzliche primäre Malignome <sup>a</sup>                          | p = 0,4318  | p = 0,5460 | p = 0,3589 | p = 0,9890 | p = 0,9913           | p = 0,4413       | p = 0,9877                                | p = 0,6670                                        |
| <b>Schwerwiegende UESI</b>                                                 |             |            |            |            |                      |                  |                                           |                                                   |
| Schwerwiegende UESI - Akute Infektionsreaktionen mit CTCAE Grad $\geq 3^a$ | k.A.        | k.A.       | k.A.       | k.A.       | k.A.                 | k.A.             | k.A.                                      | k.A.                                              |
| Schwerwiegende UESI - Zusätzliche primäre Malignome <sup>a</sup>           | p = 0,6531  | p = 0,4752 | p = 0,6022 | p = 0,9911 | p = 0,9786           | p = 0,1611       | p = 0,6658                                | p = 0,6536                                        |
| <b>Schwere UESI (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>)<sup>a</sup></b>           |             |            |            |            |                      |                  |                                           |                                                   |
| Schwere UESI - Zusätzliche primäre Malignome <sup>a</sup>                  | p = 0,5858  | p = 0,4775 | p = 0,2489 | p = 0,9921 | p = 0,6586           | p = 0,4357       | p = 0,3596                                | p = 0,9902                                        |

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

| Subgruppe<br>Endpunkt                                                                                                        | Alter (IRT)       | Alter      | Geschlecht | Abstammung | Geographische Region | Baseline ECOG-PS | ISS-Krankheitsstadium bei Studieneintritt | R-ISS-Krankheitsstadium bei Studieneintritt (IRT) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------|------------|------------|----------------------|------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>UE nach SOC und PT (SOC: PT)</b>                                                                                          |                   |            |            |            |                      |                  |                                           |                                                   |
| <b>Jegliche UE nach SOC: PT</b>                                                                                              |                   |            |            |            |                      |                  |                                           |                                                   |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen: Gesamt <sup>a</sup>                                      | <b>p = 0,0217</b> | p = 0,1023 | p = 0,5074 | p = 0,9942 | p = 0,5791           | p = 0,6066       | p = 0,1276                                | p = 0,4782                                        |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion <sup>a</sup> | p = 0,9857        | p = 0,9998 | p = 0,9819 | p = 0,9874 | p = 0,9998           | p = 0,9877       | p = 0,9917                                | p = 0,9864                                        |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Dehydratation <sup>a</sup>                                                            | p = 0,0959        | p = 0,6403 | p = 0,6065 | p = 0,9928 | p = 0,9574           | p = 0,9918       | p = 0,9636                                | p = 0,9924                                        |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Gesamt <sup>a</sup>                                                                   | p = 0,6795        | p = 0,1671 | p = 0,2751 | p = 0,7362 | p = 0,9168           | p = 0,7637       | p = 0,1599                                | p = 0,0592                                        |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Knochenschmerzen <sup>a</sup>                                      | p = 0,5966        | p = 0,4541 | p = 0,9566 | p = 0,9913 | p = 0,9108           | p = 0,8465       | p = 0,4964                                | p = 0,9857                                        |

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

| Subgruppe<br>Endpunkt                                                                      | Alter (IRT)       | Alter      | Geschlecht | Abstammung | Geographische Region | Baseline ECOG-PS | ISS-Krankheitsstadium bei Studieneintritt | R-ISS-Krankheitsstadium bei Studieneintritt (IRT) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------|------------|------------|----------------------|------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Osteoarthritis <sup>a</sup>      | p = 0,8621        | p = 0,5418 | p = 0,1062 | p = 0,9929 | p = 0,8089           | p = 0,9895       | p = 0,2910                                | p = 0,6413                                        |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Gesamt <sup>a</sup>            | p = 0,2073        | p = 0,4993 | p = 0,3534 | p = 0,2573 | p = 0,7151           | p = 0,2083       | p = 0,6449                                | p = 0,6098                                        |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Virale Infektion der oberen Atemwege <sup>a</sup> | p = 0,7219        | p = 0,9494 | p = 0,0976 | p = 0,9997 | p = 0,9699           | p = 0,4023       | p = 0,3693                                | p = 0,5046                                        |
| <b>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC: PT</b>                                            |                   |            |            |            |                      |                  |                                           |                                                   |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Gesamt <sup>a</sup>                                 | <b>p = 0,0250</b> | p = 0,0908 | p = 0,7768 | p = 0,4366 | p = 0,5401           | p = 0,5969       | p = 0,0708                                | p = 0,1136                                        |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Gesamt <sup>a</sup>            | p = 0,6665        | p = 0,0829 | p = 0,6345 | p = 0,2625 | p = 0,5599           | p = 0,8445       | p = 0,6274                                | p = 0,7877                                        |
| <b>Schwerwiegende UE nach SOC: PT</b>                                                      |                   |            |            |            |                      |                  |                                           |                                                   |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Gesamt <sup>a</sup>                                 | p = 0,9288        | p = 0,9804 | p = 0,3974 | p = 0,8456 | p = 0,7265           | p = 0,9909       | p = 0,5113                                | p = 0,3516                                        |

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

| Subgruppe<br>Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Alter (IRT) | Alter | Geschlecht | Abstammung | Geographische Region | Baseline ECOG-PS | ISS-Krankheitsstadium bei Studieneintritt | R-ISS-Krankheitsstadium bei Studieneintritt (IRT) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------|------------|------------|----------------------|------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <p>Datenschnitte: 26.09.2023 (Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität); 03.10.2023 (Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit)</p> <p>Analysepopulation: ITT-Population (Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität), SAF (Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit)</p> <p>a: Interaktions-p-Wert aus dem Cox-Proportional-Hazards-Modell (Time-to-Event Endpunkte) bzw. der logistischen Regression (binäre Endpunkte) mit den Faktoren Subgruppenmerkmal und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.</p> <p>k.A.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt, da mindestens eine Subgruppe &lt; 10 Patienten umfasst bzw. in allen Subgruppen &lt; 10 Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; del: Deletion; 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 VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; IRC: Independent Review Committee; IRT: Interactive Response Technology; ISS: International Staging System; ITT: Intention-to-treat; k.A.: Keine Angabe; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PT: Preferred Term nach MedDRA; R-ISS: Revised International Staging System; SAF: Sicherheitsanalyseset (Safety Analysis Set); SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse.</p> <p>Quelle: Sanofi 2024b</p> |             |       |            |            |                      |                  |                                           |                                                   |

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

Tabelle 4-75: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt – Gesamtpopulation (Teil 2 von 2)

| Subgruppe \ Endpunkt                                           | Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16)) | Zytogenetische Abnormalität 1q21+ | Typ des Multiplen Myeloms bei Studieneintritt | Extra/Paramedulläres Plasmazytom zu Baseline (IRC) | Plasmazellerkrankungen (IRC) | Baseline Kreatinin Clearance (eGFR) | Hämoglobin zu Baseline | Leberstatus |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|------------------------|-------------|
| <b>Mortalität</b>                                              |                                                           |                                   |                                               |                                                    |                              |                                     |                        |             |
| OS <sup>a</sup>                                                | p = 0,2833                                                | p = 0,0784                        | p = 0,5447                                    | p = 0,9283                                         | p = 0,9387                   | p = 0,7488                          | p = 0,1843             | p = 0,5041  |
| <b>Morbidität</b>                                              |                                                           |                                   |                                               |                                                    |                              |                                     |                        |             |
| PFS (IRC) <sup>a</sup>                                         | p = 0,1069                                                | <b>p = 0,0343</b>                 | p = 0,0834                                    | p = 0,6291                                         | p = 0,0822                   | p = 0,9971                          | p = 0,1793             | p = 0,1531  |
| ORR <sup>a</sup>                                               | <b>p &lt; 0,0001</b>                                      | <b>p = 0,0008</b>                 | p = 0,6614                                    | p = 0,4413                                         | p = 0,9197                   | p = 0,8537                          | p = 0,7972             | p = 0,4395  |
| MRD-Negativitätsrate (10 <sup>-5</sup> ) <sup>a</sup>          | p = 0,0883                                                | p = 0,2720                        | p = 0,4958                                    | p = 0,4766                                         | p = 0,5560                   | p = 0,8276                          | p = 0,6534             | p = 0,1715  |
| <b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung</b> |                                                           |                                   |                                               |                                                    |                              |                                     |                        |             |
| Finanzielle Schwierigkeiten <sup>a</sup>                       | p = 0,4695                                                | p = 0,2009                        | p = 0,7220                                    | p = 0,6278                                         | p = 0,6210                   | p = 0,6138                          | p = 0,4995             | p = 0,9827  |
| Fatigue <sup>a</sup>                                           | p = 0,4933                                                | p = 0,5539                        | p = 0,2757                                    | p = 0,1388                                         | p = 0,2312                   | p = 0,0688                          | p = 0,8321             | p = 0,2681  |
| Schmerzen <sup>a</sup>                                         | p = 0,1189                                                | p = 0,3982                        | p = 0,6142                                    | p = 0,1487                                         | p = 0,2658                   | p = 0,4888                          | p = 0,1673             | p = 0,6796  |
| Übelkeit und Erbrechen <sup>a</sup>                            | p = 0,6249                                                | p = 0,6992                        | p = 0,1936                                    | p = 0,1233                                         | p = 0,3768                   | p = 0,2955                          | p = 0,4850             | p = 0,6441  |
| Dyspnoe <sup>a</sup>                                           | p = 0,9611                                                | p = 0,7589                        | <b>p = 0,0385</b>                             | p = 0,4641                                         | p = 0,2692                   | p = 0,2780                          | p = 0,9202             | p = 0,5103  |
| Schlafstörungen <sup>a</sup>                                   | p = 0,2611                                                | p = 0,9531                        | p = 0,9503                                    | p = 0,6150                                         | p = 0,5520                   | p = 0,7741                          | p = 0,8441             | p = 0,3454  |
| Appetitverlust <sup>a</sup>                                    | p = 0,1569                                                | p = 0,4861                        | p = 0,9155                                    | p = 0,6612                                         | p = 0,8413                   | p = 0,5566                          | p = 0,8134             | p = 0,7742  |
| Obstipation <sup>a</sup>                                       | p = 0,8690                                                | p = 0,6715                        | p = 0,8609                                    | p = 0,2303                                         | p = 0,1492                   | p = 0,7418                          | p = 0,8770             | p = 0,8936  |
| Diarrhö <sup>a</sup>                                           | p = 0,4845                                                | <b>p = 0,0277</b>                 | p = 0,7381                                    | p = 0,3628                                         | p = 0,5408                   | p = 0,3226                          | p = 0,7145             | p = 0,5724  |

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

| Subgruppe<br>Endpunkt                                           | Zytogenetische<br>Abnormalität (del(17p),<br>t(4;14), t(14;16)) | Zytogenetische<br>Abnormalität 1q21+ | Typ des Multiplen<br>Myeloms bei<br>Studieneintritt | Extra/Paramedulläres<br>Plasmozytom zu Baseline<br>(IRC) | Plasmazellerkrankungen<br>(IRC) | Baseline Kreatinin<br>Clearance (eGFR) | Hämoglobin zu Baseline | Leberstatus |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------|------------------------|-------------|
| <b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur ersten Verschlechterung</b>       |                                                                 |                                      |                                                     |                                                          |                                 |                                        |                        |             |
| Finanzielle Schwierigkeiten <sup>a</sup>                        | p = 0,4036                                                      | p = 0,6060                           | p = 0,1304                                          | p = 0,8446                                               | p = 0,9612                      | p = 0,2501                             | <b>p = 0,0313</b>      | p = 0,5364  |
| Fatigue <sup>a</sup>                                            | p = 0,1452                                                      | p = 0,4490                           | p = 0,2624                                          | <b>p = 0,0156</b>                                        | p = 0,0633                      | p = 0,7839                             | p = 0,9449             | p = 0,3596  |
| Schmerzen <sup>a</sup>                                          | <b>p = 0,0360</b>                                               | p = 0,4045                           | p = 0,4861                                          | p = 0,9123                                               | p = 0,6956                      | p = 0,9882                             | p = 0,8823             | p = 0,4853  |
| Übelkeit und Erbrechen <sup>a</sup>                             | p = 0,1884                                                      | p = 0,6182                           | p = 0,8405                                          | p = 0,8058                                               | p = 0,9690                      | p = 0,9052                             | p = 0,9017             | p = 0,5653  |
| Dyspnoe <sup>a</sup>                                            | p = 0,8821                                                      | p = 0,6035                           | p = 0,0683                                          | p = 0,1873                                               | p = 0,2290                      | p = 0,2193                             | p = 0,1089             | p = 0,3294  |
| Schlafstörungen <sup>a</sup>                                    | p = 0,1680                                                      | p = 0,5112                           | <b>p = 0,0095</b>                                   | p = 0,9098                                               | p = 0,4457                      | p = 0,7660                             | p = 0,3524             | p = 0,1514  |
| Appetitverlust <sup>a</sup>                                     | p = 0,0788                                                      | p = 0,2403                           | p = 0,0868                                          | <b>p = 0,0074</b>                                        | <b>p = 0,0382</b>               | p = 0,5177                             | p = 0,7462             | p = 0,2010  |
| Obstipation <sup>a</sup>                                        | p = 0,1890                                                      | p = 0,5781                           | p = 0,9787                                          | p = 0,4466                                               | p = 0,6622                      | p = 0,7381                             | p = 0,2037             | p = 0,8877  |
| Diarrhö <sup>a</sup>                                            | <b>p = 0,0205</b>                                               | p = 0,6494                           | p = 0,2114                                          | p = 0,1752                                               | p = 0,2897                      | p = 0,5840                             | p = 0,5394             | p = 0,9356  |
| <b>EORTC QLQ-MY20 Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung</b> |                                                                 |                                      |                                                     |                                                          |                                 |                                        |                        |             |
| Krankheitssymptome <sup>a</sup>                                 | p = 0,3202                                                      | p = 0,7716                           | p = 0,8954                                          | p = 0,6491                                               | p = 0,6569                      | p = 0,8993                             | p = 0,1704             | p = 0,9441  |
| Behandlungsbedingte unerwünschte Effekte <sup>a</sup>           | p = 0,7748                                                      | p = 0,4390                           | p = 0,4882                                          | p = 0,9893                                               | p = 0,8974                      | p = 0,3013                             | p = 0,2140             | p = 0,3334  |
| <b>EORTC QLQ-MY20 Zeit bis zur ersten Verschlechterung</b>      |                                                                 |                                      |                                                     |                                                          |                                 |                                        |                        |             |
| Krankheitssymptome <sup>a</sup>                                 | p = 0,1036                                                      | p = 0,6826                           | p = 0,2675                                          | p = 0,1632                                               | p = 0,3471                      | p = 0,2821                             | p = 0,2504             | p = 0,8482  |
| Behandlungsbedingte unerwünschte Effekte <sup>a</sup>           | p = 0,6516                                                      | p = 0,7555                           | <b>p = 0,0323</b>                                   | <b>p = 0,0415</b>                                        | p = 0,0694                      | p = 0,4295                             | p = 0,6706             | p = 0,0671  |



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

| Subgruppe<br>Endpunkt                                          | Zytogenetische<br>Abnormalität (del(17p),<br>t(4;14), t(14;16)) | Zytogenetische<br>Abnormalität 1q21+ | Typ des Multiplen<br>Myeloms bei<br>Studieneintritt | Extra/Paramedulläres<br>Plasmozytom zu Baseline<br>(IRC) | Plasmazellerkrankungen<br>(IRC) | Baseline Kreatinin<br>Clearance (eGFR) | Hämoglobin zu Baseline | Leberstatus       |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------|------------------------|-------------------|
| <b>EQ-5D VAS Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung</b>     |                                                                 |                                      |                                                     |                                                          |                                 |                                        |                        |                   |
| EQ-5D VAS <sup>a</sup>                                         | p = 0,2013                                                      | p = 0,6382                           | p = 0,3775                                          | p = 0,1778                                               | p = 0,4432                      | p = 0,6906                             | p = 0,2313             | <b>p = 0,0443</b> |
| <b>EQ-5D VAS Zeit bis zur ersten Verschlechterung</b>          |                                                                 |                                      |                                                     |                                                          |                                 |                                        |                        |                   |
| EQ-5D VAS <sup>a</sup>                                         | p = 0,0521                                                      | p = 0,5549                           | p = 0,9125                                          | p = 0,2434                                               | p = 0,5205                      | p = 0,7305                             | p = 0,3492             | p = 0,4820        |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>                      |                                                                 |                                      |                                                     |                                                          |                                 |                                        |                        |                   |
| <b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung</b> |                                                                 |                                      |                                                     |                                                          |                                 |                                        |                        |                   |
| Globaler<br>Gesundheitszustand <sup>a</sup>                    | p = 0,8107                                                      | p = 0,5108                           | p = 0,5226                                          | p = 0,1944                                               | p = 0,2585                      | p = 0,5729                             | p = 0,4788             | p = 0,1291        |
| Physisches<br>Empfinden <sup>a</sup>                           | p = 0,5183                                                      | p = 0,4197                           | p = 0,7869                                          | p = 0,2760                                               | p = 0,3819                      | p = 0,2820                             | p = 0,3994             | p = 0,2988        |
| Rollenfunktion <sup>a</sup>                                    | p = 0,3953                                                      | p = 0,1896                           | p = 0,6980                                          | p = 0,2422                                               | p = 0,3658                      | p = 0,6611                             | p = 0,2929             | p = 0,2103        |
| Kognitives<br>Empfinden <sup>a</sup>                           | p = 0,2612                                                      | p = 0,1110                           | p = 0,2606                                          | p = 0,1169                                               | p = 0,3012                      | p = 0,8097                             | p = 0,5094             | p = 0,3068        |
| Emotionales<br>Empfinden <sup>a</sup>                          | p = 0,7800                                                      | p = 0,2868                           | p = 0,7185                                          | p = 0,3720                                               | p = 0,7169                      | p = 0,1989                             | p = 0,7350             | p = 0,8851        |
| Soziale Funktion <sup>a</sup>                                  | p = 0,1249                                                      | p = 0,5031                           | p = 0,2692                                          | p = 0,5012                                               | p = 0,5591                      | p = 0,5426                             | p = 0,5452             | p = 0,0596        |
| <b>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur ersten Verschlechterung</b>      |                                                                 |                                      |                                                     |                                                          |                                 |                                        |                        |                   |
| Globaler<br>Gesundheitszustand <sup>a</sup>                    | p = 0,3045                                                      | p = 0,4782                           | p = 0,9465                                          | p = 0,2539                                               | p = 0,3504                      | p = 0,8495                             | p = 0,6777             | p = 0,5148        |
| Physisches<br>Empfinden <sup>a</sup>                           | p = 0,2632                                                      | p = 0,7569                           | <b>p = 0,0196</b>                                   | <b>p = 0,0076</b>                                        | <b>p = 0,0278</b>               | p = 0,5161                             | p = 0,3976             | p = 0,7628        |

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

| Subgruppe<br>Endpunkt                                           | Zytogenetische<br>Abnormalität (del(17p),<br>t(4;14), t(14;16)) | Zytogenetische<br>Abnormalität 1q21+ | Typ des Multiplen<br>Myeloms bei<br>Studieneintritt | Extra/Paramedulläres<br>Plasmozytom zu Baseline<br>(IRC) | Plasmazellerkrankungen<br>(IRC) | Baseline Kreatinin<br>Clearance (eGFR) | Hämoglobin zu Baseline | Leberstatus |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------|------------------------|-------------|
| Rollenfunktion <sup>a</sup>                                     | p = 0,2709                                                      | p = 0,8952                           | p = 0,1874                                          | <b>p = 0,0116</b>                                        | <b>p = 0,0178</b>               | p = 0,5922                             | p = 0,7661             | p = 0,4412  |
| Kognitives<br>Empfinden <sup>a</sup>                            | p = 0,8618                                                      | p = 0,6671                           | p = 0,1357                                          | p = 0,7944                                               | p = 0,9564                      | p = 0,6949                             | p = 0,9193             | p = 0,1845  |
| Emotionales<br>Empfinden <sup>a</sup>                           | p = 0,3882                                                      | p = 0,4343                           | p = 0,1946                                          | p = 0,5291                                               | p = 0,7615                      | p = 0,1120                             | p = 0,7946             | p = 0,5340  |
| Soziale Funktion <sup>a</sup>                                   | p = 0,4021                                                      | p = 0,5450                           | p = 0,7143                                          | p = 0,3904                                               | p = 0,0895                      | p = 0,0630                             | p = 0,6369             | p = 0,8403  |
| <b>EORTC QLQ-MY20 Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung</b> |                                                                 |                                      |                                                     |                                                          |                                 |                                        |                        |             |
| Zukunftsperspektive <sup>a</sup>                                | p = 0,3257                                                      | p = 0,2391                           | p = 0,9590                                          | p = 0,3375                                               | p = 0,5083                      | p = 0,3792                             | p = 0,5249             | p = 0,9133  |
| Körperbild <sup>a</sup>                                         | p = 0,3448                                                      | p = 0,1925                           | p = 0,1735                                          | p = 0,6202                                               | p = 0,7923                      | p = 0,1707                             | p = 0,4001             | p = 0,1359  |
| <b>EORTC QLQ-MY20 Zeit bis zur ersten Verschlechterung</b>      |                                                                 |                                      |                                                     |                                                          |                                 |                                        |                        |             |
| Zukunftsperspektive <sup>a</sup>                                | <b>p = 0,0276</b>                                               | p = 0,6948                           | p = 0,9765                                          | p = 0,2116                                               | p = 0,3426                      | p = 0,0839                             | p = 0,7273             | p = 0,3649  |
| Körperbild <sup>a</sup>                                         | p = 0,8419                                                      | p = 0,8749                           | p = 0,8943                                          | p = 0,3866                                               | p = 0,7461                      | p = 0,3536                             | p = 0,3750             | p = 0,6368  |
| <b>Sicherheit und Verträglichkeit</b>                           |                                                                 |                                      |                                                     |                                                          |                                 |                                        |                        |             |
| Jegliche UE <sup>a</sup>                                        | p = 0,2125                                                      | p = 0,8842                           | p = 0,2036                                          | p = 0,7126                                               | p = 0,3483                      | p = 0,6695                             | p = 0,4239             | p = 0,7769  |
| Schwere UE (CTCAE<br>Grad $\geq 3$ ) <sup>a</sup>               | p = 0,2736                                                      | p = 0,8236                           | p = 0,6685                                          | p = 0,4900                                               | p = 0,1978                      | p = 0,1872                             | p = 0,2218             | p = 0,7317  |
| Schwerwiegende UE <sup>a</sup>                                  | p = 0,2499                                                      | <b>p = 0,0490</b>                    | p = 0,7216                                          | p = 0,0774                                               | p = 0,2818                      | p = 0,4777                             | p = 0,9884             | p = 0,1143  |
| UE, die zum<br>Therapieabbruch<br>führen <sup>a</sup>           | p = 0,8279                                                      | p = 0,4939                           | p = 0,4616                                          | p = 0,9529                                               | p = 0,9276                      | p = 0,3665                             | p = 0,6471             | p = 0,3416  |

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

| Subgruppe \ Endpunkt                                             | Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16)) | Zytogenetische Abnormalität 1q21+ | Typ des Multiplen Myeloms bei Studieneintritt | Extra/Paramedulläres Plasmazytom zu Baseline (IRC) | Plasmazellerkrankungen (IRC) | Baseline Kreatinin Clearance (eGFR) | Hämoglobin zu Baseline | Leberstatus |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|------------------------|-------------|
| Gesamtrate UESI <sup>a</sup>                                     | p = 0,5651                                                | p = 0,6084                        | p = 0,3934                                    | p = 0,8049                                         | p = 0,9815                   | p = 0,8070                          | p = 0,3061             | p = 0,8877  |
| Gesamtrate schwere UESI (CTCAE Grad $\geq 3$ ) <sup>a</sup>      | p = 0,3224                                                | p = 0,8660                        | p = 0,7283                                    | p = 0,8225                                         | p = 0,9449                   | p = 0,6292                          | p = 0,9889             | p = 0,9908  |
| Gesamtrate schwerwiegende UESI <sup>a</sup>                      | p = 0,9890                                                | p = 0,0527                        | p = 0,7761                                    | p = 0,4587                                         | p = 0,7216                   | p = 0,6755                          | p = 0,1610             | p = 0,6099  |
| <b>Jegliche UESI</b>                                             |                                                           |                                   |                                               |                                                    |                              |                                     |                        |             |
| Akute Infektionsreaktionen mit CTCAE Grad $\geq 3$ <sup>a</sup>  | k.A.                                                      | k.A.                              | k.A.                                          | k.A.                                               | k.A.                         | k.A.                                | k.A.                   | k.A.        |
| Zusätzliche primäre Malignome <sup>a</sup>                       | p = 0,5447                                                | p = 0,8410                        | p = 0,3276                                    | p = 0,7051                                         | p = 0,9477                   | p = 0,9253                          | p = 0,1735             | p = 0,8695  |
| <b>Schwerwiegende UESI</b>                                       |                                                           |                                   |                                               |                                                    |                              |                                     |                        |             |
| Akute Infektionsreaktionen mit CTCAE Grad $\geq 3$ <sup>a</sup>  | k.A.                                                      | k.A.                              | k.A.                                          | k.A.                                               | k.A.                         | k.A.                                | k.A.                   | k.A.        |
| Zusätzliche primäre Malignome <sup>a</sup>                       | p = 0,9887                                                | p = 0,0856                        | p = 0,9498                                    | p = 0,2712                                         | p = 0,4929                   | p = 0,6458                          | p = 0,1772             | p = 0,5832  |
| <b>Schwere UESI (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>)<sup>a</sup></b> |                                                           |                                   |                                               |                                                    |                              |                                     |                        |             |
| Zusätzliche primäre Malignome <sup>a</sup>                       | p = 0,3023                                                | p = 0,8451                        | p = 0,9319                                    | p = 0,6214                                         | p = 0,8163                   | p = 0,9149                          | p = 0,9890             | p = 0,9909  |

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

| Subgruppe<br>Endpunkt                                                                                                                          | Zytogenetische<br>Abnormalität (del(17p),<br>t(4;14), t(14;16)) | Zytogenetische<br>Abnormalität 1q21+ | Typ des Multiplen<br>Myeloms bei<br>Studieneintritt | Extra/Paramedulläres<br>Plasmozytom zu Baseline<br>(IRC) | Plasmazellerkrankungen<br>(IRC) | Baseline Kreatinin<br>Clearance (eGFR) | Hämoglobin zu Baseline | Leberstatus |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------|------------------------|-------------|
| <b>UE nach SOC und PT (SOC: PT)</b>                                                                                                            |                                                                 |                                      |                                                     |                                                          |                                 |                                        |                        |             |
| <b>Jegliche UE nach SOC: PT</b>                                                                                                                |                                                                 |                                      |                                                     |                                                          |                                 |                                        |                        |             |
| Verletzung, Vergiftung<br>und durch Eingriffe<br>bedingte<br>Komplikationen:<br>Gesamt <sup>a</sup>                                            | p = 0,5768                                                      | p = 0,2762                           | p = 0,0563                                          | p = 0,9946                                               | p = 0,7435                      | p = 0,4574                             | p = 0,9585             | p = 0,9724  |
| Verletzung, Vergiftung<br>und durch Eingriffe<br>bedingte<br>Komplikationen:<br>Reaktion im<br>Zusammenhang mit<br>einer Infusion <sup>a</sup> | p = 0,9830                                                      | p = 0,7586                           | p = 0,9817                                          | p = 0,9860                                               | p = 0,9998                      | p = 0,7174                             | p = 0,9846             | p = 0,9888  |
| Stoffwechsel- und<br>Ernährungsstörungen:<br>Dehydratation <sup>a</sup>                                                                        | p = 0,5654                                                      | p = 0,2766                           | p = 0,0885                                          | p = 0,4017                                               | p = 0,9999                      | p = 0,9915                             | p = 0,4517             | p = 0,3573  |
| Stoffwechsel- und<br>Ernährungsstörungen:<br>Gesamt <sup>a</sup>                                                                               | p = 0,9205                                                      | p = 0,8557                           | p = 0,2600                                          | p = 0,1885                                               | p = 0,3689                      | p = 0,8362                             | <b>p = 0,0045</b>      | p = 0,2067  |
| Skelettmuskulatur-,<br>Bindegewebs- und<br>Knochen-<br>erkrankungen:<br>Knochenschmerzen <sup>a</sup>                                          | p = 0,6853                                                      | p = 0,1941                           | p = 0,7500                                          | p = 0,4557                                               | p = 0,3877                      | p = 0,7942                             | p = 0,5512             | p = 0,2091  |

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

| Subgruppe / Endpunkt                                                                   | Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16)) | Zytogenetische Abnormalität 1q21+ | Typ des Multiplen Myeloms bei Studieneintritt | Extra/Paramedulläres Plasmazytom zu Baseline (IRC) | Plasmazellerkrankungen (IRC) | Baseline Kreatinin Clearance (eGFR) | Hämoglobin zu Baseline | Leberstatus |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|------------------------|-------------|
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen: Osteoarthritis <sup>a</sup> | p = 0,5107                                                | p = 0,4743                        | p = 0,2281                                    | p = 0,9280                                         | p = 0,9728                   | p = 0,9694                          | p = 0,6180             | p = 0,9896  |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Gesamt <sup>a</sup>        | p = 0,3145                                                | p = 0,2247                        | p = 0,7731                                    | p = 0,5050                                         | p = 0,8074                   | p = 0,3636                          | p = 0,7030             | p = 0,5997  |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Virale Infektion der oberen Atemwege          | p = 0,2899                                                | <b>p = 0,0355</b>                 | p = 0,1626                                    | p = 0,4413                                         | p = 0,6686                   | p = 0,8955                          | p = 0,4336             | p = 0,9899  |
| <b>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC: PT</b>                                        |                                                           |                                   |                                               |                                                    |                              |                                     |                        |             |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Gesamt <sup>a</sup>                             | p = 0,5529                                                | p = 0,6251                        | p = 0,9893                                    | p = 0,8851                                         | p = 0,9216                   | p = 0,6614                          | <b>p = 0,0128</b>      | p = 0,2566  |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Gesamt <sup>a</sup>        | p = 0,1112                                                | p = 0,4097                        | p = 0,4022                                    | p = 0,2770                                         | p = 0,3745                   | p = 0,2167                          | p = 0,3033             | p = 0,8408  |

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

| Subgruppe<br>Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Zytogenetische<br>Abnormalität (del(17p),<br>t(4;14), t(14;16)) | Zytogenetische<br>Abnormalität 1q21+ | Typ des Multiplen<br>Myeloms bei<br>Studieneintritt | Extra/Paramedulläres<br>Plasmozytom zu Baseline<br>(IRC) | Plasmazellerkrankungen<br>(IRC) | Baseline Kreatinin<br>Clearance (eGFR) | Hämoglobin zu Baseline | Leberstatus |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------|------------------------|-------------|
| <b>Schwerwiegende UE nach SOC: PT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                 |                                      |                                                     |                                                          |                                 |                                        |                        |             |
| Stoffwechsel- und<br>Ernährungsstörungen:<br>Gesamt <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | p = 0,8664                                                      | p = 0,7390                           | p = 0,7670                                          | p = 0,6294                                               | p = 0,7639                      | p = 0,5074                             | <b>p = 0,0424</b>      | p = 0,8662  |
| <p>Datenschnitte: 26.09.2023 (Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität); 03.10.2023 (Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit)</p> <p>Analysepopulation: ITT-Population (Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität), SAF (Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit)</p> <p>a: Interaktions-p-Wert aus dem Cox-Proportional-Hazards-Modell (Time-to-Event Endpunkte) bzw. der logistischen Regression (binäre Endpunkte) mit den Faktoren Subgruppenmerkmal und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.</p> <p>k.A.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt, da mindestens eine Subgruppe &lt; 10 Patienten umfasst bzw. in allen Subgruppen &lt; 10 Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; del: Deletion; 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; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention-to-treat; k.A.: Keine Angabe; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PT: Preferred Term nach MedDRA; SAF: Sicherheitsanalyseset (Safety Analysis Set); SOC: System Organ Class nach MedDRA; t: Translokation; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse.</p> <p>Quelle: Sanofi 2024b</p> |                                                                 |                                      |                                                     |                                                          |                                 |                                        |                        |             |

*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.*

#### **4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen für die Endpunkte zu Mortalität – RCT**

Es liegen keine statistisch signifikanten Interaktionsterme für den Endpunkt OS in der Nutzenkategorie Mortalität vor.

#### 4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen für die Endpunkte zu Morbidität – RCT

Tabelle 4-76: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) für PFS (IRC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

| Subgruppe<br>Subgruppen-<br>kategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Isa-VRd          |                                              | VRd              |                                              | Isa-VRd vs. VRd                                     |                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | n/N<br>(%)       | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N<br>(%)       | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup><br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank<br>p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>Zytogenetische Abnormalität 1q21+ (p = 0,0343)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                  |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| Ja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 31/95<br>(32,6)  | NE<br>[NE; NE]                               | 39/70<br>(55,7)  | 39,1<br>[22,9; 49,0]                         | 0,41<br>[0,25; 0,65]<br><b>0,0002</b>               | <b>0,0001</b>                   |
| Nein                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 48/152<br>(31,6) | NE<br>[NE; NE]                               | 35/102<br>(34,3) | 62,8<br>[48,2; NE]                           | 0,81<br>[0,52; 1,25]<br>0,3404                      | 0,3395                          |
| Datenschnitt: 26.09.2023; Analysepopulation: ITT-Population<br>a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer.<br>b: Hazard Ratio (HR) (inklusive 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Regression.<br>c: Berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank Test.<br>HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason;<br>IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der<br>Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar;<br>PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie<br>(Randomized Controlled Trial); VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.<br>Quelle: Sanofi 2024b |                  |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |

In der IMROZ-Studie liegt für den Endpunkt PFS nach IRC-Bewertung eine Effektmodifikation (quantitative Interaktion) durch das Subgruppenmerkmal „Zytogenetische Abnormalität 1q21+“ vor (Interaktionsterm  $p = 0,0343$ ) (siehe Tabelle 4-76). Für die Patienten mit der zytogenetischen Abnormalität 1q21+ zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für Patienten ohne die zytogenetische Abnormalität 1q21+ liegt dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind gleichgerichtet.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.



Tabelle 4-77: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) für ORR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

| Subgruppe<br>Subgruppen-<br>kategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Isa-VRd           | VRd               | Isa-VRd vs. VRd                        |                                        |                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | n/N<br>(%)        | n/N<br>(%)        | RR<br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR<br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>a</sup> | RD<br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>a</sup>    |
| <b>Alter (IRT) (<math>p &lt; 0,0001</math>)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   |                   |                                        |                                        |                                           |
| < 70 Jahre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 78/80<br>(97,5)   | 56/56<br>(100,0)  | 0,98<br>[0,94; 1,01]<br>0,1573         | 0,00<br>[NE; NE]<br>NE                 | -2,50<br>[-5,92; 0,92]<br>0,1521          |
| ≥ 70 Jahre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 164/185<br>(88,6) | 111/125<br>(88,8) | 1,00<br>[0,92; 1,08]<br>0,9670         | 0,99<br>[0,48; 2,02]<br>0,9671         | -0,15<br>[-7,32; 7,02]<br>0,9670          |
| <b>Geschlecht (<math>p = 0,0487</math>)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                   |                   |                                        |                                        |                                           |
| Männlich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 135/143<br>(94,4) | 85/94<br>(90,4)   | 1,04<br>[0,97; 1,13]<br>0,2725         | 1,79<br>[0,66; 4,81]<br>0,2507         | 3,98<br>[-3,06; 11,02]<br>0,2679          |
| Weiblich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 107/122<br>(87,7) | 82/87<br>(94,3)   | 0,93<br>[0,86; 1,01]<br>0,0941         | 0,44<br>[0,15; 1,25]<br>0,1210         | -6,55<br>[-14,16; 1,06]<br>0,0916         |
| <b>Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16)) (<math>p &lt; 0,0001</math>)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                   |                   |                                        |                                        |                                           |
| Ja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 39/40<br>(97,5)   | 34/34<br>(100,0)  | 0,98<br>[0,93; 1,02]<br>0,3173         | 0,00<br>[NE; NE]<br>NE                 | -2,50<br>[-7,34; 2,34]<br>0,3112          |
| Nein                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 186/207<br>(89,9) | 127/140<br>(90,7) | 0,99<br>[0,92; 1,06]<br>0,7900         | 0,91<br>[0,44; 1,88]<br>0,7917         | -0,86<br>[-7,19; 5,47]<br>0,7901          |
| <b>Zytogenetische Abnormalität 1q21+ (<math>p = 0,0008</math>)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                   |                   |                                        |                                        |                                           |
| Ja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 91/95<br>(95,8)   | 60/70<br>(85,7)   | 1,12<br>[1,01; 1,24]<br><b>0,0372</b>  | 3,79<br>[1,14; 12,65]<br><b>0,0301</b> | 10,08<br>[0,94; 19,21]<br><b>0,0307</b>   |
| Nein                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 133/152<br>(87,5) | 99/102<br>(97,1)  | 0,90<br>[0,84; 0,97]<br><b>0,0032</b>  | 0,21<br>[0,06; 0,74]<br><b>0,0147</b>  | -9,56<br>[-15,76; -3,36]<br><b>0,0025</b> |
| Datenschnitt: 26.09.2023; Analysepopulation: ITT-Population<br>a: OR, RR und RD (inklusive 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels logistischer Regression.<br>del: Deletion; HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall;<br>N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; t: Translokation; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.<br>Quelle: Sanofi 2024b |                   |                   |                                        |                                        |                                           |

In der IMROZ-Studie liegen für den Endpunkt ORR Effektmodifikationen (quantitative Interaktionen) durch die Subgruppenmerkmale „Alter (IRT)“ (Interaktionsterm  $p < 0,0001$ ), „Geschlecht“ (Interaktionsterm  $p = 0,0487$ ), „Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))“ (Interaktionsterm  $p < 0,0001$ ) und „Zytogenetische Abnormalität 1q21+“ (Interaktionsterm  $p = 0,0008$ ) vor (siehe Tabelle 4-77).

Für die Subgruppenmerkmale „Alter (IRT)“, „Geschlecht“ und „Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))“ zeigen sich für keine Subgruppe statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für das Subgruppenmerkmal „Zytogenetische Abnormalität 1q21+“ ergibt sich für Patienten mit der zytogenetischen Abnormalität 1q21+ ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für Patienten ohne die zytogenetische Abnormalität 1q21+ liegt ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von VRd vor.

Tabelle 4-78: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

| Endpunkt<br>Subgruppe<br>Subgruppen-<br>kategorie                 | Isa-VRd          |                                              | VRd              |                                              | Isa-VRd vs. VRd                                     |                                 |
|-------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                                                   | n/N<br>(%)       | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N<br>(%)       | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup><br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank<br>p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>EORTC QLQ-C30 Fatigue</b>                                      |                  |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| <b>Geschlecht (p = 0,0013)</b>                                    |                  |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| Männlich                                                          | 35/143<br>(24,5) | NE<br>[65,4; NE]                             | 38/94<br>(40,4)  | 55,3<br>[34,4; 63,1]                         | 0,41<br>[0,26; 0,65]<br><b>0,0002</b>               | <b>0,0001</b>                   |
| Weiblich                                                          | 34/122<br>(27,9) | 59,5<br>[55,3; NE]                           | 18/87<br>(20,7)  | NE<br>[57,4; NE]                             | 1,31<br>[0,74; 2,33]<br>0,3522                      | 0,3505                          |
| <b>EORTC QLQ-C30 Dyspnoe</b>                                      |                  |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| <b>Geschlecht (p = 0,0053)</b>                                    |                  |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| Männlich                                                          | 12/143<br>(8,4)  | NE<br>[NE; NE]                               | 22/94<br>(23,4)  | 63,4<br>[58,9; NE]                           | 0,24<br>[0,12; 0,50]<br><b>0,0001</b>               | <b>&lt; 0,0001</b>              |
| Weiblich                                                          | 20/122<br>(16,4) | NE<br>[62,3; NE]                             | 13/87<br>(14,9)  | NE<br>[NE; NE]                               | 1,00<br>[0,50; 2,02]<br>0,9896                      | 0,9896                          |
| <b>Typ des Multiplen Myeloms bei Studieneintritt (p = 0,0385)</b> |                  |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| IgG                                                               | 16/171<br>(9,4)  | NE<br>[NE; NE]                               | 23/115<br>(20,0) | NE<br>[63,1; NE]                             | 0,33<br>[0,17; 0,63]<br><b>0,0008</b>               | <b>0,0004</b>                   |
| Kein IgG                                                          | 16/93<br>(17,2)  | 63,2<br>[62,3; NE]                           | 12/65<br>(18,5)  | NE<br>[63,4; NE]                             | 0,96<br>[0,45; 2,04]<br>0,9115                      | 0,9119                          |
| <b>EORTC QLQ-C30 Schlafstörungen</b>                              |                  |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| <b>Abstammung (p = 0,0406)</b>                                    |                  |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| Kaukasisch                                                        | 31/192<br>(16,1) | NE<br>[64,3; NE]                             | 31/131<br>(23,7) | 62,1<br>[57,4; NE]                           | 0,56<br>[0,34; 0,92]<br><b>0,0232</b>               | <b>0,0214</b>                   |
| Andere                                                            | 4/38<br>(10,5)   | NE<br>[NE; NE]                               | 7/21<br>(33,3)   | 56,5<br>[2,8; NE]                            | 0,18<br>[0,05; 0,65]<br><b>0,0083</b>               | <b>0,0034</b>                   |
| <b>EORTC QLQ-C30 Appetitverlust</b>                               |                  |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| <b>Baseline ECOG-PS (p = 0,0154)</b>                              |                  |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| 0 oder 1                                                          | 41/235<br>(17,4) | NE<br>[NE; NE]                               | 26/162<br>(16,0) | NE<br>[62,4; NE]                             | 0,83<br>[0,51; 1,37]<br>0,4688                      | 0,4680                          |

| Endpunkt<br>Subgruppe<br>Subgruppen-<br>kategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Isa-VRd          |                                              | VRd              |                                              | Isa-VRd vs. VRd                                     |                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | n/N<br>(%)       | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N<br>(%)       | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup><br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank<br>p-Wert <sup>c</sup> |
| >1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1/30<br>(3,3)    | NE<br>[NE; NE]                               | 8/19<br>(42,1)   | 52,1<br>[4,6; NE]                            | 0,08<br>[0,01; 0,62]<br><b>0,0160</b>               | <b>0,0019</b>                   |
| <b>EORTC QLQ-C30 Obstipation</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                  |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| <b>Geschlecht (p = 0,0467)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| Männlich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 14/143<br>(9,8)  | NE<br>[64,5; NE]                             | 16/94<br>(17,0)  | NE<br>[59,2; NE]                             | 0,39<br>[0,19; 0,80]<br><b>0,0108</b>               | <b>0,0083</b>                   |
| Weiblich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 14/122<br>(11,5) | NE<br>[NE; NE]                               | 7/87<br>(8,0)    | NE<br>[NE; NE]                               | 1,23<br>[0,50; 3,07]<br>0,6507                      | 0,6501                          |
| <b>EORTC QLQ-C30 Diarrhö</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                  |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| <b>Baseline ECOG-PS (p = 0,0428)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                  |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| 0 oder 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 58/235<br>(24,7) | 63,6<br>[61,7; NE]                           | 45/162<br>(27,8) | 63,4<br>[56,3; NE]                           | 0,61<br>[0,41; 0,90]<br><b>0,0134</b>               | <b>0,0124</b>                   |
| >1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 4/30<br>(13,3)   | NE<br>[42,6; NE]                             | 9/19<br>(47,4)   | 38,4<br>[9,4; NE]                            | 0,14<br>[0,04; 0,54]<br><b>0,0042</b>               | <b>0,0010</b>                   |
| <b>Zytogenetische Abnormalität 1q21+ (p = 0,0277)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| Ja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 18/95<br>(18,9)  | 63,6<br>[60,6; NE]                           | 24/70<br>(34,3)  | 51,4<br>[19,8; NE]                           | 0,30<br>[0,16; 0,56]<br><b>0,0002</b>               | <b>&lt; 0,0001</b>              |
| Nein                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 39/152<br>(25,7) | 63,4<br>[58,7; 64,5]                         | 28/102<br>(27,5) | 59,8<br>[53,0; NE]                           | 0,71<br>[0,44; 1,16]<br>0,1749                      | 0,1731                          |
| Datenschnitt: 26.09.2023; Analysepopulation: ITT-Population<br>a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer.<br>b: HR (inklusive 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Regression.<br>c: Berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank Test.<br>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IgG: Immunglobulin G; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.<br>Quelle: Sanofi 2024b |                  |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |

In der IMROZ-Studie zeigen sich für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung über die untersuchten Domänen hinweg nur wenige signifikante Effektmodifikationen (quantitative Interaktionen). Diese Interaktionen

betreffen unterschiedliche Subgruppenmerkmale und Domänen, sodass sich kein konstanter Effekt über alle Domänen hinweg zeigt.

Für die Domäne Fatigue liegt eine Effektmodifikation (quantitative Interaktion) durch das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ (Interaktionsterm  $p = 0,0013$ ) vor (siehe Tabelle 4-78). Für männliche Patienten zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für weibliche Patienten ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind entgegengerichtet.

Für die Domäne Dyspnoe liegen Effektmodifikationen (quantitative Interaktionen) durch die Subgruppenmerkmale „Geschlecht“ (Interaktionsterm  $p = 0,0053$ ) und „Typ des Multiplen Myeloms bei Studieneintritt“ (Interaktionsterm  $p = 0,0385$ ) vor (siehe Tabelle 4-78). Für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ zeigt sich für männliche Patienten ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für weibliche Patienten ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Für das Subgruppenmerkmal „Typ des Multiplen Myeloms bei Studieneintritt“ zeigt sich für Patienten mit IgG ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für Patienten mit keinem IgG ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind gleichgerichtet.

Für die Domäne Schlafstörungen liegt eine Effektmodifikation (quantitative Interaktion) durch das Subgruppenmerkmal „Abstammung“ (Interaktionsterm  $p = 0,0406$ ) vor (siehe Tabelle 4-78). Für kaukasische Patienten zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für nicht-kaukasische Patienten ergibt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind gleichgerichtet.

Für die Domäne Appetitverlust liegt eine Effektmodifikation (quantitative Interaktion) durch das Subgruppenmerkmal „Baseline ECOG-PS“ (Interaktionsterm  $p = 0,0154$ ) vor (siehe Tabelle 4-78). Für Patienten mit einem ECOG PS  $>1$  zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind gleichgerichtet.

Für die Domäne Obstipation liegt eine Effektmodifikation (quantitative Interaktion) durch das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ (Interaktionsterm  $p = 0,0467$ ) vor (siehe Tabelle 4-78). Für männliche Patienten zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für weibliche Patienten ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind entgegengerichtet.

Für die Domäne Diarrhö liegen Effektmodifikationen (quantitative Interaktionen) durch die Subgruppenmerkmale „Baseline ECOG-PS“ (Interaktionsterm  $p = 0,0428$ ) und „Zytogenetische Abnormalität 1q21+“ (Interaktionsterm  $p = 0,0277$ ) vor (siehe Tabelle 4-78). Für Patienten mit einem ECOG PS  $>1$  zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 ergibt sich ebenfalls ein

statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind gleichgerichtet. Für Patienten mit der zytogenetischen Abnormalität 1q21+ zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für Patienten ohne die zytogenetische Abnormalität 1q21+ ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind gleichgerichtet.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-79: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

| Endpunkt<br>Subgruppe<br>Subgruppen-<br>kategorie                             | Isa-VRd           |                                              | VRd              |                                              | Isa-VRd vs. VRd                                     |                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                                                               | n/N<br>(%)        | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N<br>(%)       | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup><br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank<br>p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten</b>                              |                   |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| <b>Hämoglobin zu Baseline (p = 0,0313)</b>                                    |                   |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| < 10 g/dl                                                                     | 34/87<br>(39,1)   | 63,3<br>[38,6; NE]                           | 37/66<br>(56,1)  | 10,3<br>[5,6; 52,3]                          | 0,52<br>[0,33; 0,84]<br><b>0,0073</b>               | <b>0,0065</b>                   |
| ≥ 10 g/dl                                                                     | 87/176<br>(49,4)  | 29,4<br>[17,0; 41,1]                         | 53/115<br>(46,1) | 20,8<br>[9,6; 59,9]                          | 1,00<br>[0,71; 1,41]<br>0,9903                      | 0,9862                          |
| <b>EORTC QLQ-C30 Fatigue</b>                                                  |                   |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| <b>Extra/Paramedulläres Plasmozytom zu Baseline (IRC) (p = 0,0156)</b>        |                   |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| Ja                                                                            | 56/86<br>(65,1)   | 3,3<br>[2,8; 5,6]                            | 43/56<br>(76,8)  | 1,6<br>[1,5; 2,8]                            | 0,59<br>[0,40; 0,89]<br><b>0,0110</b>               | <b>0,0112</b>                   |
| Nein                                                                          | 138/179<br>(77,1) | 2,8<br>[1,7; 2,9]                            | 97/125<br>(77,6) | 2,9<br>[2,7; 4,2]                            | 1,05<br>[0,81; 1,36]<br>0,7246                      | 0,7415                          |
| <b>EORTC QLQ-C30 Schmerzen</b>                                                |                   |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| <b>Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16)) (p = 0,0360)</b> |                   |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| Ja                                                                            | 28/40<br>(70,0)   | 4,2<br>[2,8; 9,7]                            | 24/34<br>(70,6)  | 5,7<br>[4,2; 10,6]                           | 1,25<br>[0,72; 2,16]<br>0,4287                      | 0,4340                          |
| Nein                                                                          | 125/207<br>(60,4) | 6,8<br>[5,6; 9,3]                            | 97/140<br>(69,3) | 3,1<br>[2,9; 4,7]                            | 0,65<br>[0,50; 0,85]<br><b>0,0019</b>               | <b>0,0018</b>                   |

| Endpunkt<br>Subgruppe<br>Subgruppen-<br>kategorie                      | Isa-VRd           |                                              | VRd               |                                              | Isa-VRd vs. VRd                                     |                                 |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                                                        | n/N<br>(%)        | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N<br>(%)        | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup><br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank<br>p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen</b>                            |                   |                                              |                   |                                              |                                                     |                                 |
| <b>Alter (p = 0,0473)</b>                                              |                   |                                              |                   |                                              |                                                     |                                 |
| < 70 Jahre                                                             | 47/81<br>(58,0)   | 14,1<br>[7,6; 38,9]                          | 28/56<br>(50,0)   | 17,8<br>[6,8; NE]                            | 1,17<br>[0,73; 1,87]<br>0,5154                      | 0,5104                          |
| ≥ 70 Jahre<br>bis < 75 Jahre                                           | 62/115<br>(53,9)  | 17,7<br>[9,6; 34,5]                          | 41/68<br>(60,3)   | 7,4<br>[5,6; 9,7]                            | 0,57<br>[0,38; 0,85]<br><b>0,0061</b>               | <b>0,0056</b>                   |
| ≥ 75 Jahre                                                             | 40/69<br>(58,0)   | 18,2<br>[8,5; 27,7]                          | 31/57<br>(54,4)   | 12,8<br>[7,0; 43,5]                          | 0,97<br>[0,61; 1,56]<br>0,9146                      | 0,9132                          |
| <b>EORTC QLQ-C30 Schlafstörungen</b>                                   |                   |                                              |                   |                                              |                                                     |                                 |
| <b>Typ des Multiplen Myeloms bei Studieneintritt (p = 0,0095)</b>      |                   |                                              |                   |                                              |                                                     |                                 |
| IgG                                                                    | 108/171<br>(63,2) | 4,3<br>[3,0; 7,4]                            | 65/115<br>(56,5)  | 4,2<br>[2,8; 6,5]                            | 1,02<br>[0,75; 1,38]<br>0,9241                      | 0,9251                          |
| Kein IgG                                                               | 52/93<br>(55,9)   | 5,6<br>[2,9; 27,5]                           | 50/65<br>(76,9)   | 2,9<br>[2,6; 2,9]                            | 0,54<br>[0,36; 0,80]<br><b>0,0021</b>               | <b>0,0018</b>                   |
| <b>EORTC QLQ-C30 Appetitverlust</b>                                    |                   |                                              |                   |                                              |                                                     |                                 |
| <b>Baseline ECOG-PS (p = 0,0412)</b>                                   |                   |                                              |                   |                                              |                                                     |                                 |
| 0 oder 1                                                               | 158/235<br>(67,2) | 7,4<br>[5,7; 8,4]                            | 112/162<br>(69,1) | 5,8<br>[4,3; 7,7]                            | 0,89<br>[0,70; 1,13]<br>0,3312                      | 0,3293                          |
| >1                                                                     | 10/30<br>(33,3)   | 35,2<br>[2,9; NE]                            | 14/19<br>(73,7)   | 4,2<br>[1,7; 9,4]                            | 0,41<br>[0,18; 0,93]<br><b>0,0336</b>               | <b>0,0270</b>                   |
| <b>Extra/Paramedulläres Plasmozytom zu Baseline (IRC) (p = 0,0074)</b> |                   |                                              |                   |                                              |                                                     |                                 |
| Ja                                                                     | 43/86<br>(50,0)   | 9,4<br>[5,8; 35,2]                           | 39/56<br>(69,6)   | 4,3<br>[2,9; 7,4]                            | 0,52<br>[0,33; 0,81]<br><b>0,0034</b>               | <b>0,0030</b>                   |
| Nein                                                                   | 125/179<br>(69,8) | 6,6<br>[5,6; 7,8]                            | 87/125<br>(69,6)  | 6,4<br>[4,3; 11,8]                           | 1,01<br>[0,77; 1,33]<br>0,9582                      | 0,9616                          |
| <b>Plasmazellerkrankungen (IRC) (p = 0,0382)</b>                       |                   |                                              |                   |                                              |                                                     |                                 |
| Extramedulläre<br>Erkrankung                                           | 9/19<br>(47,4)    | 17,6<br>[5,6; NE]                            | 3/7<br>(42,9)     | 5,6<br>[2,0; NE]                             | 0,77<br>[0,21; 2,85]<br>0,6923                      | 0,6916                          |
| Nur<br>paramedulläre<br>Erkrankung                                     | 34/67<br>(50,7)   | 8,4<br>[4,4; 35,2]                           | 36/49<br>(73,5)   | 4,2<br>[2,9; 7,4]                            | 0,51<br>[0,31; 0,82]<br><b>0,0057</b>               | <b>0,0050</b>                   |

| Endpunkt<br>Subgruppe<br>Subgruppen-<br>kategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Isa-VRd           |                                              | VRd               |                                              | Isa-VRd vs. VRd                                     |                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | n/N<br>(%)        | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N<br>(%)        | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup><br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank<br>p-Wert <sup>c</sup> |
| Kein<br>Plasmozytom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 125/179<br>(69,8) | 6,6<br>[5,6; 7,8]                            | 87/125<br>(69,6)  | 6,4<br>[4,3; 11,8]                           | 1,01<br>[0,77; 1,33]<br>0,9582                      | 0,9616                          |
| <b>EORTC QLQ-C30 Diarrhö</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                   |                                              |                   |                                              |                                                     |                                 |
| <b>R-ISS-Krankheitsstadium bei Studieneintritt (IRT) (p = 0,0041)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   |                                              |                   |                                              |                                                     |                                 |
| I oder II                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 157/234<br>(67,1) | 8,6<br>[7,4; 12,3]                           | 117/157<br>(74,5) | 5,7<br>[4,3; 7,6]                            | 0,71<br>[0,56; 0,91]<br><b>0,0059</b>               | <b>0,0057</b>                   |
| III oder nicht<br>klassifiziert                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 26/31<br>(83,9)   | 4,2<br>[2,8; 6,8]                            | 13/24<br>(54,2)   | 5,6<br>[4,3; 15,1]                           | 1,86<br>[0,95; 3,63]<br>0,0703                      | 0,0663                          |
| <b>Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16)) (p = 0,0205)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                   |                                              |                   |                                              |                                                     |                                 |
| Ja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 33/40<br>(82,5)   | 6,5<br>[2,8; 12,0]                           | 25/34<br>(73,5)   | 7,9<br>[4,3; 23,4]                           | 1,42<br>[0,84; 2,40]<br>0,1912                      | 0,1889                          |
| Nein                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 138/207<br>(66,7) | 8,5<br>[6,6; 12,1]                           | 101/140<br>(72,1) | 5,6<br>[4,3; 6,7]                            | 0,69<br>[0,53; 0,89]<br><b>0,0047</b>               | <b>0,0044</b>                   |
| Datenschnitt: 26.09.2023; Analysepopulation: ITT-Population<br>a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer.<br>b: HR (inklusive 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Regression.<br>c: Berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank Test.<br>del: Deletion; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IgG: Immunglobulin G; IRC: Independent Review Committee; IRT: Interactive Response Technology; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); R-ISS: Revised International Staging System; t: Translokation; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.<br>Quelle: Sanofi 2024b |                   |                                              |                   |                                              |                                                     |                                 |

In der IMROZ-Studie zeigen sich für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung über die untersuchten Domänen hinweg nur wenige signifikante Effektmodifikationen (quantitative Interaktionen). Diese Interaktionen betreffen unterschiedliche Subgruppenmerkmale und Domänen, sodass sich kein konstanter Effekt über alle Domänen hinweg zeigt.

Für die Domäne Finanzielle Schwierigkeiten liegt eine Effektmodifikation (quantitative Interaktion) durch das Subgruppenmerkmal „Hämoglobin zu Baseline“ (Interaktionsterm  $p = 0,0313$ ) vor (siehe Tabelle 4-79). Für Patienten mit einem Hämoglobinwert  $< 10$  g/dl zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für Patienten mit einem



Hämoglobinwert  $\geq 10$  g/dl ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Domäne Fatigue liegt eine Effektmodifikation (quantitative Interaktion) durch das Subgruppenmerkmal „Extra/Paramedulläres Plasmozytom zu Baseline (IRC)“ (Interaktionsterm  $p = 0,0156$ ) vor (siehe Tabelle 4-79). Für Patienten mit einem extra- oder paramedullären Plasmozytom zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für Patienten ohne ein extra- oder paramedulläres Plasmozytom ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind entgegengerichtet.

Für die Domäne Schmerzen liegt eine Effektmodifikation (quantitative Interaktion) durch das Subgruppenmerkmal „Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))“ (Interaktionsterm  $p = 0,0360$ ) vor (siehe Tabelle 4-79). Für Patienten ohne die entsprechende zytogenetische Abnormalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für Patienten mit der entsprechenden zytogenetischen Abnormalität ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind entgegengerichtet.

Für die Domäne Übelkeit und Erbrechen liegt eine Effektmodifikation (quantitative Interaktion) durch das Subgruppenmerkmal „Alter“ (Interaktionsterm  $p = 0,0473$ ) vor (siehe Tabelle 4-79). Für Patienten zwischen 70 und 75 Jahren zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für Patienten  $< 70$  Jahre und  $\geq 75$  Jahre ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind entgegengerichtet.

Für die Domäne Schlafstörungen liegt eine Effektmodifikation (quantitative Interaktion) durch das Subgruppenmerkmal „Typ des Multiplen Myeloms bei Studieneintritt“ (Interaktionsterm  $p = 0,0095$ ) vor (siehe Tabelle 4-79). Für Patienten ohne IgG zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für Patienten mit IgG ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind entgegengerichtet.

Für die Domäne Appetitverlust liegen Effektmodifikationen (quantitative Interaktion) durch die Subgruppenmerkmale „Baseline ECOG-PS“ (Interaktionsterm  $p = 0,0412$ ), „Extra/Paramedulläres Plasmozytom zu Baseline (IRC)“ (Interaktionsterm  $p = 0,0074$ ) und „Plasmazellerkrankungen (IRC)“ (Interaktionsterm  $p = 0,0382$ ) vor (siehe Tabelle 4-79). Für Patienten mit einem ECOG PS  $> 1$  zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind gleichgerichtet. Für Patienten mit einem extra- oder paramedullären Plasmozytom zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für Patienten ohne ein extra- oder paramedulläres Plasmozytom ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind entgegengerichtet. Für Patienten nur mit einer paramedullären Erkrankung zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für Patienten mit extramedullärer Erkrankung und Patienten ohne Plasmozytom ergibt sich dagegen kein

statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind entgegengerichtet.

Für die Domäne Diarrhö liegen Effektmodifikationen (quantitative Interaktionen) durch die Subgruppenmerkmale „R-ISS-Krankheitsstadium bei Studieneintritt (IRT)“ (Interaktionsterm  $p = 0,0041$ ) und „Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))“ (Interaktionsterm  $p = 0,0205$ ) vor (siehe Tabelle 4-79). Für Patienten mit einem R-ISS-Stadium von I oder II zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für Patienten mit einem R-ISS Stadium von III oder nicht klassifiziert ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind entgegengerichtet. Für Patienten ohne die entsprechende zytogenetische Abnormalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für Patienten mit der entsprechenden zytogenetischen Abnormalität ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind entgegengerichtet.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-80: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) für EORTC QLQ-MY20 (Symptomskalen) – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

| Endpunkt<br>Subgruppe<br>Subgruppen-<br>kategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Isa-VRd          |                                              | VRd             |                                              | Isa-VRd vs. VRd                                     |                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | n/N<br>(%)       | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N<br>(%)      | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup><br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank<br>p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>EORTC QLQ-MY20 Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                  |                                              |                 |                                              |                                                     |                                 |
| <b>Geschlecht (<math>p = 0,0040</math>)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                  |                                              |                 |                                              |                                                     |                                 |
| Männlich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 25/143<br>(17,5) | NE<br>[62,9; NE]                             | 28/94<br>(29,8) | 60,8<br>[53,1; NE]                           | 0,45<br>[0,26; 0,77]<br><b>0,0038</b>               | <b>0,0030</b>                   |
| Weiblich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 29/122<br>(23,8) | 62,3<br>[59,4; NE]                           | 12/87<br>(13,8) | NE<br>[56,3; NE]                             | 1,52<br>[0,77; 3,00]<br>0,2234                      | 0,2201                          |
| Datenschnitt: 26.09.2023; Analysepopulation: ITT-Population<br>a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer.<br>b: HR (inklusive 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Regression.<br>c: Berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank Test.<br>EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.<br>Quelle: Sanofi 2024b |                  |                                              |                 |                                              |                                                     |                                 |

In der IMROZ-Studie zeigt sich für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 (Symptomskalen) für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung über die untersuchten Domänen hinweg eine signifikante Effektmodifikation (quantitative Interaktion). Es besteht dadurch kein konstanter Effekt über alle Domänen hinweg.

Für die Domäne Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse liegt eine Effektmodifikation (quantitative Interaktion) durch das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ (Interaktionsterm  $p = 0,0040$ ) vor (siehe Tabelle 4-80). Für männliche Patienten zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für weibliche Patienten ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind entgegengerichtet.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-81: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) für EORTC QLQ-MY20 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

| Endpunkt<br>Subgruppe<br>Subgruppen-<br>kategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Isa-VRd           |                                              | VRd              |                                              | Isa-VRd vs. VRd                                     |                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | n/N<br>(%)        | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N<br>(%)       | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup><br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank<br>p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>EORTC QLQ-MY20 Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| <b>Geschlecht (p = 0,0445)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                   |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| Männlich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 93/143<br>(65,0)  | 6,3<br>[4,2; 13,8]                           | 70/94<br>(74,5)  | 4,2<br>[2,9; 5,6]                            | 0,67<br>[0,49; 0,92]<br><b>0,0124</b>               | <b>0,0114</b>                   |
| Weiblich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 82/122<br>(67,2)  | 4,2<br>[2,9; 6,7]                            | 59/86<br>(68,6)  | 4,3<br>[2,8; 6,8]                            | 1,08<br>[0,77; 1,51]<br>0,6591                      | 0,6589                          |
| <b>Typ des Multiplen Myeloms bei Studieneintritt (p = 0,0323)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| IgG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 114/171<br>(66,7) | 5,6<br>[4,1; 7,6]                            | 74/114<br>(64,9) | 5,6<br>[2,9; 8,8]                            | 1,02<br>[0,76; 1,36]<br>0,9202                      | 0,9272                          |
| Kein IgG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 60/93<br>(64,5)   | 4,9<br>[2,9; 17,0]                           | 54/65<br>(83,1)  | 3,0<br>[2,8; 4,3]                            | 0,60<br>[0,41; 0,87]<br><b>0,0071</b>               | <b>0,0062</b>                   |
| <b>Extra/Paramedulläres Plasmozytom zu Baseline (IRC) (p = 0,0415)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                   |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| Ja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 52/86<br>(60,5)   | 9,4<br>[4,2; 18,5]                           | 41/55<br>(74,5)  | 3,0<br>[2,8; 6,1]                            | 0,53<br>[0,35; 0,82]<br><b>0,0038</b>               | <b>0,0034</b>                   |
| Nein                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 123/179<br>(68,7) | 4,3<br>[2,9; 6,8]                            | 88/125<br>(70,4) | 4,3<br>[2,9; 6,6]                            | 0,97<br>[0,74; 1,28]<br>0,8506                      | 0,8347                          |
| Datenschnitt: 26.09.2023; Analysepopulation: ITT-Population<br>a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer.<br>b: HR (inklusive 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Regression.<br>c: Berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank Test.<br>EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; HR: Hazard Ratio; IgG: Immunglobulin G; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.<br>Quelle: Sanofi 2024b |                   |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |

In der IMROZ-Studie zeigen sich für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 (Symptomskalen) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung über die untersuchten Domänen hinweg nur wenige signifikante Effektmodifikationen (quantitative Interaktionen). Diese Interaktionen betreffen unterschiedliche Subgruppenmerkmale und nur eine Domäne, sodass sich kein konstanter Effekt über alle Domänen hinweg zeigt.

Für die Domäne Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse liegen Effektmodifikationen (quantitative Interaktionen) durch die Subgruppenmerkmale „Geschlecht“ (Interaktionsterm  $p = 0,0445$ ), „Typ des Multiplen Myeloms bei Studieneintritt“ (Interaktionsterm  $p = 0,0323$ ) und „Extra/Paramedulläres Plasmozytom zu Baseline (IRC)“ (Interaktionsterm  $p = 0,0415$ ) vor (siehe Tabelle 4-81). Für männliche Patienten zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für weibliche Patienten ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind entgegengerichtet. Für das Subgruppenmerkmal „Typ des Multiplen Myeloms bei Studieneintritt“ zeigt sich für Patienten ohne IgG ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für Patienten mit IgG ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind entgegengerichtet. Für Patienten mit einem extra- oder paramedullären Plasmozytom zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für Patienten ohne ein extra- oder paramedulläres Plasmozytom ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind gleichgerichtet.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-82: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) für EQ-5D VAS - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

| Subgruppe<br>Subgruppen-<br>kategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Isa-VRd          |                                              | VRd              |                                              | Isa-VRd vs. VRd                                     |                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | n/N<br>(%)       | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N<br>(%)       | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup><br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank<br>p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>Leberstatus (<math>p = 0,0443</math>)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                  |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| Normal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 37/241<br>(15,4) | 67,1<br>[64,5; NE]                           | 27/163<br>(16,6) | NE<br>[NE; NE]                               | 0,77<br>[0,47; 1,27]<br>0,3038                      | 0,3023                          |
| Abnormal<br>(leichte,<br>mittlere oder<br>schwere<br>Beeinträch-<br>tigung)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 1/22<br>(4,5)    | NE<br>[NE; NE]                               | 6/18<br>(33,3)   | 61,0<br>[3,1; NE]                            | 0,10<br>[0,01; 0,81]<br><b>0,0311</b>               | <b>0,0076</b>                   |
| Datenschnitt: 26.09.2023; Analysepopulation: ITT-Population<br>a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer.<br>b: HR (inklusive 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Regression.<br>c: Berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank Test.<br>EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat;<br>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.<br>Quelle: Sanofi 2024b |                  |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |

In der IMROZ-Studie liegt für den Endpunkt EQ-5D VAS für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung eine Effektmodifikation (quantitative Interaktion) durch das Subgruppenmerkmal „Leberstatus“ vor (Interaktionsterm  $p = 0,0443$ ) (siehe Tabelle 4-82). Für die Patienten mit einem abnormalen Leberstatus zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für Patienten mit normalem Leberstatus liegt dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind gleichgerichtet.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

#### 4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT

Tabelle 4-83: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

| Endpunkt<br>Subgruppe<br>Subgruppen-<br>kategorie                     | Isa-VRd          |                                              | VRd              |                                              | Isa-VRd vs. VRd                                     |                                 |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                                                       | n/N<br>(%)       | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N<br>(%)       | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup><br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank<br>p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>EORTC QLQ-C30 Physisches Empfinden</b>                             |                  |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| <b>Alter (IRT) (p = 0,0374)</b>                                       |                  |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| < 70 Jahre                                                            | 17/80<br>(21,3)  | 65,4<br>[65,4; NE]                           | 7/56<br>(12,5)   | NE<br>[NE; NE]                               | 1,39<br>[0,57; 3,37]<br>0,4691                      | 0,4671                          |
| ≥ 70 Jahre                                                            | 39/185<br>(21,1) | NE<br>[63,4; NE]                             | 39/125<br>(31,2) | 56,8<br>[51,9; NE]                           | 0,49<br>[0,31; 0,77]<br><b>0,0017</b>               | <b>0,0014</b>                   |
| <b>EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion</b>                                   |                  |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| <b>Geschlecht (p = 0,0078)</b>                                        |                  |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| Männlich                                                              | 29/143<br>(20,3) | NE<br>[61,0; NE]                             | 28/94<br>(29,8)  | 62,6<br>[45,2; NE]                           | 0,46<br>[0,27; 0,78]<br><b>0,0039</b>               | <b>0,0031</b>                   |
| Weiblich                                                              | 30/122<br>(24,6) | 62,3<br>[58,0; NE]                           | 15/87<br>(17,2)  | 66,4<br>[66,4; NE]                           | 1,37<br>[0,74; 2,57]<br>0,3193                      | 0,3176                          |
| <b>EORTC QLQ-C30 Kognitives Empfinden</b>                             |                  |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| <b>R-ISS-Krankheitsstadium bei Studieneintritt (IRT) (p = 0,0326)</b> |                  |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| I oder II                                                             | 77/234<br>(32,9) | 60,9<br>[58,3; 62,7]                         | 42/157<br>(26,8) | 61,6<br>[57,1; NE]                           | 0,96<br>[0,66; 1,40]<br>0,8286                      | 0,8300                          |
| III oder nicht<br>klassifiziert                                       | 3/31<br>(9,7)    | NE<br>[NE; NE]                               | 10/24<br>(41,7)  | 55,3<br>[13,2; NE]                           | 0,23<br>[0,06; 0,82]<br><b>0,0242</b>               | <b>0,0137</b>                   |
| <b>EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion</b>                                 |                  |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| <b>Geschlecht (p = 0,0478)</b>                                        |                  |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| Männlich                                                              | 35/143<br>(24,5) | NE<br>[62,4; NE]                             | 30/94<br>(31,9)  | 60,6<br>[47,2; 63,1]                         | 0,52<br>[0,32; 0,85]<br><b>0,0089</b>               | <b>0,0078</b>                   |
| Weiblich                                                              | 28/122<br>(23,0) | 67,9<br>[58,0; NE]                           | 15/87<br>(17,2)  | NE<br>[60,1; NE]                             | 1,19<br>[0,63; 2,24]<br>0,5962                      | 0,5961                          |

| Endpunkt<br>Subgruppe<br>Subgruppen-<br>kategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Isa-VRd    |                                              | VRd        |                                              | Isa-VRd vs. VRd                                     |                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------|------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | n/N<br>(%) | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N<br>(%) | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup><br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank<br>p-Wert <sup>c</sup> |
| Datenschnitt: 26.09.2023; Analysepopulation: ITT-Population<br>a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer.<br>b: HR (inklusive 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Regression.<br>c: Berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank Test.<br>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat;<br>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); R-ISS: Revised International Staging System; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.<br>Quelle: Sanofi 2024b |            |                                              |            |                                              |                                                     |                                 |

In der IMROZ-Studie zeigen sich für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung über die untersuchten Domänen hinweg nur wenige signifikante Effektmodifikationen (quantitative Interaktionen). Diese Interaktionen betreffen unterschiedliche Subgruppenmerkmale und Domänen, sodass sich kein konstanter Effekt über alle Domänen hinweg zeigt.

Für die Domäne Physisches Empfinden liegt eine Effektmodifikation (quantitative Interaktion) durch das Subgruppenmerkmal „Alter (IRT)“ (Interaktionsterm  $p = 0,0374$ ) vor (siehe Tabelle 4-83). Für Patienten  $\geq 70$  Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für Patienten  $< 70$  Jahre ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind entgegengerichtet.

Für die Domäne Rollenfunktion liegt eine Effektmodifikation (quantitative Interaktion) durch das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ (Interaktionsterm  $p = 0,0078$ ) vor (siehe Tabelle 4-83). Für männliche Patienten zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für weibliche Patienten ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind entgegengerichtet.

Für die Domäne Kognitives Empfinden liegt eine Effektmodifikation (quantitative Interaktion) durch das Subgruppenmerkmal „R-ISS-Krankheitsstadium bei Studieneintritt (IRT)“ (Interaktionsterm  $p = 0,0326$ ) vor (siehe Tabelle 4-83). Für Patienten mit einem R-ISS Stadium von III oder nicht klassifiziert zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für Patienten mit einem R-ISS Stadium von I oder II ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind gleichgerichtet.

Für die Domäne Soziale Funktion liegt eine Effektmodifikation (quantitative Interaktion) durch das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ (Interaktionsterm  $p = 0,0478$ ) vor (siehe Tabelle 4-83).



Für männliche Patienten zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für weibliche Patienten ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind entgegengerichtet.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-84: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) - Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

| Endpunkt<br>Subgruppe<br>Subgruppen-<br>kategorie | Isa-VRd           |                                              | VRd              |                                              | Isa-VRd vs. VRd                                     |                                 |
|---------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                                   | n/N<br>(%)        | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N<br>(%)       | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup><br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank<br>p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand</b>  |                   |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| <b>Alter (p = 0,0486)</b>                         |                   |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| < 70 Jahre                                        | 45/81<br>(55,6)   | 17,5<br>[4,4; 41,0]                          | 33/56<br>(58,9)  | 17,3<br>[5,8; 52,8]                          | 0,91<br>[0,58; 1,44]<br>0,6951                      | 0,6917                          |
| ≥ 70 Jahre<br>bis < 75 Jahre                      | 66/115<br>(57,4)  | 7,2<br>[4,3; 18,7]                           | 47/68<br>(69,1)  | 3,0<br>[2,8; 5,6]                            | 0,59<br>[0,40; 0,86]<br><b>0,0059</b>               | <b>0,0053</b>                   |
| ≥ 75 Jahre                                        | 47/69<br>(68,1)   | 3,0<br>[2,8; 9,7]                            | 38/57<br>(66,7)  | 4,2<br>[2,9; 7,7]                            | 1,18<br>[0,77; 1,81]<br>0,4583                      | 0,4573                          |
| <b>EORTC QLQ-C30 Physisches Empfinden</b>         |                   |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| <b>Geschlecht (p = 0,0067)</b>                    |                   |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| Männlich                                          | 87/143<br>(60,8)  | 6,6<br>[4,6; 13,4]                           | 69/94<br>(73,4)  | 4,2<br>[2,9; 5,6]                            | 0,60<br>[0,44; 0,82]<br><b>0,0017</b>               | <b>0,0015</b>                   |
| Weiblich                                          | 75/122<br>(61,5)  | 4,3<br>[2,9; 7,0]                            | 55/87<br>(63,2)  | 4,7<br>[3,1; 13,3]                           | 1,15<br>[0,81; 1,62]<br>0,4450                      | 0,4470                          |
| <b>Geographische Region (p = 0,0456)</b>          |                   |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| Europa/Nord-<br>amerika                           | 102/172<br>(59,3) | 6,1<br>[4,5; 10,9]                           | 81/111<br>(73,0) | 4,2<br>[2,8; 4,7]                            | 0,66<br>[0,49; 0,88]<br><b>0,0051</b>               | <b>0,0048</b>                   |
| Asien                                             | 18/31<br>(58,1)   | 8,4<br>[2,9; NE]                             | 7/15<br>(46,7)   | 35,1<br>[2,9; NE]                            | 1,22<br>[0,51; 2,96]<br>0,6560                      | 0,6632                          |
| Andere<br>Länder/Regio-<br>nen                    | 42/62<br>(67,7)   | 4,2<br>[2,8; 5,8]                            | 36/55<br>(65,5)  | 5,6<br>[2,9; 7,6]                            | 1,23<br>[0,79; 1,92]<br>0,3638                      | 0,3614                          |

| Endpunkt<br>Subgruppe<br>Subgruppen-<br>kategorie                      | Isa-VRd           |                                              | VRd              |                                              | Isa-VRd vs. VRd                                     |                                 |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                                                        | n/N<br>(%)        | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N<br>(%)       | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup><br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank<br>p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>Typ des Multiplen Myeloms bei Studieneintritt (p = 0,0196)</b>      |                   |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| IgG                                                                    | 106/171<br>(62,0) | 5,7<br>[4,2; 7,1]                            | 71/115<br>(61,7) | 5,6<br>[3,2; 8,1]                            | 1,01<br>[0,74; 1,36]<br>0,9724                      | 0,9735                          |
| Kein IgG                                                               | 55/93<br>(59,1)   | 6,5<br>[4,3; 11,5]                           | 52/65<br>(80,0)  | 3,1<br>[2,9; 5,5]                            | 0,56<br>[0,38; 0,82]<br><b>0,0027</b>               | <b>0,0022</b>                   |
| <b>Extra/Paramedulläres Plasmozytom zu Baseline (IRC) (p = 0,0076)</b> |                   |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| Ja                                                                     | 43/86<br>(50,0)   | 7,4<br>[5,7; 33,2]                           | 39/56<br>(69,6)  | 3,1<br>[2,8; 6,5]                            | 0,50<br>[0,32; 0,77]<br><b>0,0017</b>               | <b>0,0014</b>                   |
| Nein                                                                   | 119/179<br>(66,5) | 4,6<br>[4,2; 6,6]                            | 85/125<br>(68,0) | 4,6<br>[3,1; 6,7]                            | 1,00<br>[0,75; 1,32]<br>0,9782                      | 0,9723                          |
| <b>Plasmazellerkrankungen (IRC) (p = 0,0278)</b>                       |                   |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| Extramedulläre<br>Erkrankung                                           | 10/19<br>(52,6)   | 11,3<br>[1,7; NE]                            | 6/7<br>(85,7)    | 3,0<br>[1,5; NE]                             | 0,57<br>[0,21; 1,59]<br>0,2857                      | 0,2736                          |
| Nur<br>paramedulläre<br>Erkrankung                                     | 33/67<br>(49,3)   | 7,4<br>[4,5; 33,2]                           | 33/49<br>(67,3)  | 3,1<br>[2,8; 6,5]                            | 0,48<br>[0,29; 0,78]<br><b>0,0029</b>               | <b>0,0024</b>                   |
| Kein<br>Plasmozytom                                                    | 119/179<br>(66,5) | 4,6<br>[4,2; 6,6]                            | 85/125<br>(68,0) | 4,6<br>[3,1; 6,7]                            | 1,00<br>[0,75; 1,32]<br>0,9782                      | 0,9723                          |
| <b>EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion</b>                                    |                   |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| <b>Extra/Paramedulläres Plasmozytom zu Baseline (IRC) (p = 0,0116)</b> |                   |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| Ja                                                                     | 46/86<br>(53,5)   | 8,0<br>[4,3; 18,6]                           | 37/56<br>(66,1)  | 2,8<br>[1,5; 4,4]                            | 0,49<br>[0,32; 0,76]<br><b>0,0016</b>               | <b>0,0014</b>                   |
| Nein                                                                   | 121/179<br>(67,6) | 2,9<br>[1,9; 4,6]                            | 92/125<br>(73,6) | 4,2<br>[2,9; 4,7]                            | 0,99<br>[0,76; 1,30]<br>0,9615                      | 0,9437                          |
| <b>Plasmazellerkrankungen (IRC) (p = 0,0178)</b>                       |                   |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| Extramedulläre<br>Erkrankung                                           | 13/19<br>(68,4)   | 14,3<br>[1,7; 28,2]                          | 4/7<br>(57,1)    | 5,6<br>[2,0; NE]                             | 0,99<br>[0,32; 3,08]<br>0,9907                      | 0,9907                          |
| Nur<br>paramedulläre<br>Erkrankung                                     | 33/67<br>(49,3)   | 6,5<br>[4,2; 19,6]                           | 33/49<br>(67,3)  | 2,8<br>[1,5; 4,2]                            | 0,45<br>[0,27; 0,74]<br><b>0,0015</b>               | <b>0,0012</b>                   |
| Kein<br>Plasmozytom                                                    | 121/179<br>(67,6) | 2,9<br>[1,9; 4,6]                            | 92/125<br>(73,6) | 4,2<br>[2,9; 4,7]                            | 0,99<br>[0,76; 1,30]<br>0,9615                      | 0,9437                          |

| Endpunkt<br>Subgruppe<br>Subgruppen-<br>kategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Isa-VRd    |                                              | VRd        |                                              | Isa-VRd vs. VRd                                     |                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------|------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | n/N<br>(%) | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N<br>(%) | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup><br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank<br>p-Wert <sup>c</sup> |
| Datenschnitt: 26.09.2023; Analysepopulation: ITT-Population<br>a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer.<br>b: HR (inklusive 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Regression.<br>c: Berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank Test.<br>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; IgG: Immunglobulin G; IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.<br>Quelle: Sanofi 2024b |            |                                              |            |                                              |                                                     |                                 |

In der IMROZ-Studie zeigen sich für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung über die untersuchten Domänen hinweg nur wenige signifikante Effektmodifikationen (quantitative Interaktionen). Diese Interaktionen betreffen unterschiedliche Subgruppenmerkmale und Domänen, sodass sich kein konstanter Effekt über alle Domänen hinweg zeigt.

Für die Domäne Globaler Gesundheitszustand liegt eine Effektmodifikation (quantitative Interaktion) durch das Subgruppenmerkmal „Alter“ (Interaktionsterm  $p = 0,0486$ ) vor (siehe Tabelle 4-84). Für Patienten zwischen  $\geq 70$  Jahre und  $< 75$  Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für Patienten  $< 70$  Jahre und Patienten  $\geq 75$  Jahre ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind entgegengerichtet.

Für die Domäne Physisches Empfinden liegen Effektmodifikationen (quantitative Interaktion) durch die Subgruppenmerkmale „Geschlecht“ (Interaktionsterm  $p = 0,0067$ ), „Geographische Region“ (Interaktionsterm  $p = 0,0456$ ), „Typ des Multiplen Myeloms bei Studieneintritt“ (Interaktionsterm  $p = 0,0196$ ), „Extra/Paramedulläres Plasmozytom zu Baseline (IRC)“ (Interaktionsterm  $p = 0,0076$ ) und „Plasmazellerkrankungen (IRC)“ (Interaktionsterm  $p = 0,0278$ ) vor (siehe Tabelle 4-84). Für männliche Patienten zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für weibliche Patienten ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind entgegengerichtet. Für Patienten aus Europa oder Nordamerika zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für Patienten aus Asien oder anderen Ländern/Regionen ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind entgegengerichtet. Für das Subgruppenmerkmal „Typ des Multiplen Myeloms bei Studieneintritt“ zeigt sich für Patienten ohne IgG ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für Patienten mit IgG ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind entgegengerichtet. Für Patienten mit einem extra- oder

paramedullären Plasmozytom zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für Patienten ohne ein extra- oder paramedulläres Plasmozytom ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Für Patienten nur mit einer paramedullären Erkrankung zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für Patienten mit extramedullärer Erkrankung und Patienten ohne Plasmozytom ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Domäne Rollenfunktion liegen Effektmodifikationen (quantitative Interaktionen) durch die Subgruppenmerkmale „Extra/Paramedulläres Plasmozytom zu Baseline (IRC)“ (Interaktionsterm  $p = 0,0116$ ) und „Plasmazellerkrankungen (IRC)“ (Interaktionsterm  $p = 0,0178$ ) vor (siehe Tabelle 4-84). Für Patienten mit einem extra- oder paramedullären Plasmozytom zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für Patienten ohne ein extra- oder paramedulläres Plasmozytom ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind gleichgerichtet. Für Patienten mit einer paramedullären Erkrankung zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für Patienten mit extramedullärer Erkrankung und Patienten ohne Plasmozytom ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind gleichgerichtet.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-85: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) für EORTC QLQ-MY20 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

| Endpunkt<br>Subgruppe<br>Subgruppen-<br>kategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Isa-VRd          |                                              | VRd             |                                              | Isa-VRd vs. VRd                                     |                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | n/N<br>(%)       | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N<br>(%)      | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup><br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank<br>p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>EORTC QLQ-MY20 Körperbild</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                  |                                              |                 |                                              |                                                     |                                 |
| <b>Geschlecht (<math>p = 0,0081</math>)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                  |                                              |                 |                                              |                                                     |                                 |
| Männlich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 23/143<br>(16,1) | NE<br>[64,5; NE]                             | 27/94<br>(28,7) | 60,9<br>[52,4; NE]                           | 0,38<br>[0,21; 0,66]<br><b>0,0007</b>               | <b>0,0004</b>                   |
| Weiblich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 25/122<br>(20,5) | 67,0<br>[60,7; NE]                           | 13/87<br>(14,9) | NE<br>[NE; NE]                               | 1,19<br>[0,60; 2,33]<br>0,6227                      | 0,6222                          |
| Datenschnitt: 26.09.2023; Analysepopulation: ITT-Population<br>a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer.<br>b: HR (inklusive 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Regression.<br>c: Berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank Test.<br>EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.<br>Quelle: Sanofi 2024b |                  |                                              |                 |                                              |                                                     |                                 |

In der IMROZ-Studie liegt für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 (Funktionsskalen) für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung für die Domäne Körperbild eine Effektmodifikation (quantitative Interaktion) durch das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ vor (Interaktionsterm  $p = 0,0081$ ) (siehe Tabelle 4-85). Es besteht dadurch kein konstanter Effekt über alle Domänen hinweg.

Für männliche Patienten zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für weibliche Patienten ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind entgegengerichtet.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-86: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) für EORTC QLQ-MY20 (Funktionsskalen) - Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

| Endpunkt<br>Subgruppe<br>Subgruppen-<br>kategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Isa-VRd           |                                              | VRd              |                                              | Isa-VRd vs. VRd                                     |                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | n/N<br>(%)        | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N<br>(%)       | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup><br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank<br>p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>EORTC QLQ-MY20 Zukunftsperspektive</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| <b>Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16)) (p = 0,0276)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| Ja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 24/40<br>(60,0)   | 8,9<br>[2,8; 30,0]                           | 18/34<br>(52,9)  | 25,5<br>[5,6; 51,6]                          | 1,41<br>[0,77; 2,61]<br>0,2665                      | 0,2684                          |
| Nein                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 113/207<br>(54,6) | 8,3<br>[5,9; 17,4]                           | 90/140<br>(64,3) | 3,0<br>[2,8; 5,6]                            | 0,68<br>[0,51; 0,89]<br><b>0,0061</b>               | <b>0,0061</b>                   |
| <b>EORTC QLQ-MY20 Körperbild</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                   |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| <b>Geschlecht (p = 0,0133)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                   |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |
| Männlich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 81/143<br>(56,6)  | 10,2<br>[5,6; 23,6]                          | 62/94<br>(66,0)  | 6,8<br>[4,2; 12,2]                           | 0,74<br>[0,53; 1,03]<br>0,0716                      | 0,0691                          |
| Weiblich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 83/122<br>(68,0)  | 4,3<br>[2,9; 6,7]                            | 57/87<br>(65,5)  | 5,7<br>[4,2; 16,8]                           | 1,32<br>[0,94; 1,85]<br>0,1045                      | 0,1034                          |
| Datenschnitt: 26.09.2023; Analysepopulation: ITT-Population<br>a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer.<br>b: HR (inklusive 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Regression.<br>c: Berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank Test.<br>del: Deletion; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); t: Translokation; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.<br>Quelle: Sanofi 2024b |                   |                                              |                  |                                              |                                                     |                                 |

In der IMROZ-Studie zeigen sich für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 (Funktionsskalen) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung über die untersuchten Domänen hinweg 2 signifikante Effektmodifikationen (quantitative Interaktionen). Diese Interaktionen betreffen unterschiedliche Subgruppenmerkmale und Domänen, sodass sich kein konstanter Effekt über alle Domänen hinweg zeigt.

Für die Domäne Zukunftsperspektive liegt eine Effektmodifikation (quantitative Interaktion) durch das Subgruppenmerkmal „Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))“ (Interaktionsterm  $p = 0,0276$ ) vor (siehe Tabelle 4-86). Für die Patienten ohne die entsprechende zytogenetische Abnormalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für Patienten mit zytogenetischer Abnormalität liegt dagegen kein

statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind entgegengerichtet.

Für die Domäne Körperbild liegt eine Effektmodifikation (quantitative Interaktion) durch das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ (Interaktionsterm  $p = 0,0133$ ) vor (siehe Tabelle 4-86). Sowohl für männliche als auch für weibliche Patienten zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind entgegengerichtet.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

#### 4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit – RCT

Tabelle 4-87: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

| Endpunkt<br>Subgruppe<br>Subgruppen-<br>kategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Isa-VRd           |                                              | VRd               |                                              | Isa-VRd vs. VRd                                     |                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | n/N<br>(%)        | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N<br>(%)        | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | HR <sup>b</sup><br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank<br>p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>Jegliche UE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   |                                              |                   |                                              |                                                     |                                 |
| <b>Alter (IRT) (<math>p = 0,0070</math>)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                   |                                              |                   |                                              |                                                     |                                 |
| < 70 Jahre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 79/79<br>(100,0)  | 0,1<br>[0,0; 0,2]                            | 54/56<br>(96,4)   | 0,4<br>[0,2; 0,6]                            | 1,53<br>[1,07; 2,18]<br><b>0,0190</b>               | <b>0,0102</b>                   |
| ≥ 70 Jahre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 183/184<br>(99,5) | 0,2<br>[0,1; 0,3]                            | 124/125<br>(99,2) | 0,2<br>[0,1; 0,3]                            | 0,88<br>[0,70; 1,11]<br>0,2738                      | 0,2320                          |
| <b>Alter (<math>p = 0,0332</math>)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                              |                   |                                              |                                                     |                                 |
| < 70 Jahre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 80/80<br>(100,0)  | 0,1<br>[0,0; 0,2]                            | 54/56<br>(96,4)   | 0,4<br>[0,2; 0,6]                            | 1,50<br>[1,06; 2,14]<br><b>0,0238</b>               | <b>0,0135</b>                   |
| ≥ 70 Jahre<br>bis < 75 Jahre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 114/115<br>(99,1) | 0,3<br>[0,1; 0,3]                            | 68/68<br>(100,0)  | 0,2<br>[0,1; 0,3]                            | 0,82<br>[0,60; 1,11]<br>0,2050                      | 0,1690                          |
| ≥ 75 Jahre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 68/68<br>(100,0)  | 0,1<br>[0,0; 0,3]                            | 56/57<br>(98,2)   | 0,1<br>[0,1; 0,3]                            | 0,99<br>[0,69; 1,41]<br>0,9355                      | 0,9286                          |
| <b>Schwerwiegende UE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                   |                                              |                   |                                              |                                                     |                                 |
| <b>Zytogenetische Abnormalität 1q21+ (<math>p = 0,0490</math>)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   |                                              |                   |                                              |                                                     |                                 |
| Ja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 60/94<br>(63,8)   | 17,2<br>[6,2; 36,5]                          | 52/70<br>(74,3)   | 6,7<br>[2,5; 19,0]                           | 0,67<br>[0,46; 0,97]<br><b>0,0352</b>               | <b>0,0333</b>                   |
| Nein                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 113/151<br>(74,8) | 11,0<br>[4,6; 20,8]                          | 66/102<br>(64,7)  | 13,1<br>[3,0; 26,1]                          | 1,06<br>[0,78; 1,44]<br>0,7023                      | 0,6996                          |
| Datenschnitt: 03.10.2023 (operativ); Analysepopulation: SAF-Population<br>a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer.<br>b: HR (inklusive 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Regression.<br>c: Berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank Test.<br>HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SAF: Sicherheitsanalyseset (Safety Analysis Set); UE: Unerwünschtes Ereignis; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.<br>Quelle: Sanofi 2024b |                   |                                              |                   |                                              |                                                     |                                 |



In der IMROZ-Studie zeigen sich für die Sicherheit und Verträglichkeit über die untersuchten Endpunkte hinweg nur wenige signifikante Effektmodifikationen (quantitative Interaktionen). Diese Interaktionen betreffen unterschiedliche Subgruppenmerkmale, sodass sich kein konstanter Effekt über alle Endpunkte hinweg zeigt.

Für den Endpunkt Jegliche UE liegen Effektmodifikationen (quantitative Interaktionen) durch die Subgruppenmerkmale „Alter (IRT)“ (Interaktionsterm  $p = 0,0070$ ) und „Alter“ (Interaktionsterm  $p = 0,0332$ ) vor (siehe Tabelle 4-87). Für das Subgruppenmerkmal „Alter (IRT)“ zeigt sich für Patienten  $< 70$  Jahre ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von VRd. Für Patienten  $\geq 70$  Jahre ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind entgegengerichtet. Für das Subgruppenmerkmal „Alter“ zeigt sich ebenfalls für Patienten  $< 70$  Jahre ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von VRd. Für Patienten  $\geq 70$  Jahre (Subgruppen  $\geq 70$  Jahre bis  $< 75$  Jahre und  $\geq 75$  Jahre) ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind entgegengerichtet.

Für den Endpunkt Schwerwiegende UE liegt eine Effektmodifikation (quantitative Interaktion) durch das Subgruppenmerkmal „Zytogenetische Abnormalität 1q21+“ (Interaktionsterm  $p = 0,0490$ ) vor (siehe Tabelle 4-87). Für Patienten mit der zytogenetischen Abnormalität 1q21+ zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für Patienten ohne die zytogenetische Abnormalität 1q21+ ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind entgegengerichtet.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-88: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) für Jegliche UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

| SOC : PT<br>Subgruppe<br>Subgruppen-<br>kategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Isa-VRd          |                                              | VRd              |                                              | Isa-VRd vs. VRd                        |                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | n/N<br>(%)       | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N<br>(%)       | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | HR<br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank<br>p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen: Gesamt</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                  |                                              |                  |                                              |                                        |                                 |
| <b>Alter (IRT) (p = 0,0217)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                  |                                              |                  |                                              |                                        |                                 |
| < 70 Jahre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 42/79<br>(53,2)  | 39,4<br>[6,7; NE]                            | 9/56<br>(16,1)   | NE<br>[54,8; NE]                             | 3,77<br>[1,83; 7,76]<br><b>0,0003</b>  | <b>&lt; 0,0001</b>              |
| ≥ 70 Jahre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 91/184<br>(49,5) | 44,1<br>[30,7; 56,3]                         | 44/125<br>(35,2) | 61,3<br>[40,2; NE]                           | 1,51<br>[1,05; 2,17]<br><b>0,0252</b>  | <b>0,0218</b>                   |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Gesamt</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  |                                              |                  |                                              |                                        |                                 |
| <b>Hämoglobin zu Baseline (p = 0,0045)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                  |                                              |                  |                                              |                                        |                                 |
| < 10 g/dl                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 18/87<br>(20,7)  | NE<br>[NE; NE]                               | 30/66<br>(45,5)  | 39,8<br>[10,7; NE]                           | 0,36<br>[0,20; 0,65]<br><b>0,0007</b>  | <b>0,0004</b>                   |
| ≥ 10 g/dl                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 61/176<br>(34,7) | 63,3<br>[59,8; NE]                           | 36/115<br>(31,3) | NE<br>[NE; NE]                               | 0,96<br>[0,64; 1,46]<br>0,8640         | 0,8643                          |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Virale Infektion der oberen Atemwege</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  |                                              |                  |                                              |                                        |                                 |
| <b>Zytogenetische Abnormalität 1q21+ (p = 0,0355)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                  |                                              |                  |                                              |                                        |                                 |
| Ja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 7/94<br>(7,4)    | NE<br>[NE; NE]                               | 3/70<br>(4,3)    | NE<br>[NE; NE]                               | 1,28<br>[0,33; 4,98]<br>0,7184         | 0,7177                          |
| Nein                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 2/151<br>(1,3)   | NE<br>[NE; NE]                               | 8/102<br>(7,8)   | NE<br>[NE; NE]                               | 0,15<br>[0,03; 0,70]<br><b>0,0157</b>  | <b>0,0052</b>                   |
| Datenschnitt: 03.10.2023 (operativ); Analysepopulation: SAF-Population<br>a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer.<br>b: Berechnet mittels Cox-Regression, mit den geplanten Studienarmen als Kovariate.<br>c: Berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank Test.<br>HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; PT: Preferred Term nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial);<br>SAF: Sicherheitsanalyseset (Safety Analysis Set); SOC: System Organ Class nach MedDRA;<br>UE: Unerwünschtes Ereignis; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.<br>Quelle: Sanofi 2024b |                  |                                              |                  |                                              |                                        |                                 |

In der IMROZ-Studie zeigen sich für Jegliche UE nach SOC und PT nur wenige signifikante Effektmodifikationen (quantitative Interaktionen). Diese Interaktionen betreffen

unterschiedliche Subgruppenmerkmale, sodass sich kein konstanter Effekt über alle Endpunkte hinweg zeigt.

Für die gesamte SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ liegen Effektmodifikationen (quantitative Interaktionen) durch das Subgruppenmerkmal „Alter (IRT)“ (Interaktionsterm  $p = 0,0217$ ) vor (siehe Tabelle 4-88). Für das Subgruppenmerkmal „Alter (IRT)“ zeigt sich sowohl für Patienten  $< 70$  Jahre als auch  $\geq 70$  Jahre ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von VRd. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind gleichgerichtet.

Für die gesamte SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ liegt eine Effektmodifikation (quantitative Interaktion) durch das Subgruppenmerkmal „Hämoglobin zu Baseline“ (Interaktionsterm  $p = 0,0045$ ) vor (siehe Tabelle 4-88). Für Patienten mit einem Hämoglobinwert  $< 10$  g/dl zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für Patienten mit einem Hämoglobinwert  $\geq 10$  g/dl ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind gleichgerichtet.

Für den PT „Virale Infektion der oberen Atemwege“ der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ liegt eine Effektmodifikation (quantitative Interaktion) durch das Subgruppenmerkmal „Zytogenetische Abnormalität 1q21+“ (Interaktionsterm  $p = 0,0355$ ) vor (siehe Tabelle 4-88). Für Patienten ohne die zytogenetische Abnormalität 1q21+ zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für Patienten mit der zytogenetischen Abnormalität 1q21+ ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind entgegengerichtet.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-89: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) für Schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

| SOC : PT<br>Subgruppe<br>Subgruppen-<br>kategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Isa-VRd         |                                              | VRd              |                                              | Isa-VRd vs. VRd                        |                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | n/N<br>(%)      | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N<br>(%)       | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | HR<br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank<br>p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Gesamt</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                 |                                              |                  |                                              |                                        |                                 |
| <b>Alter (IRT) (<math>p = 0,0250</math>)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                 |                                              |                  |                                              |                                        |                                 |
| < 70 Jahre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 10/79<br>(12,7) | NE<br>[63,3; NE]                             | 4/56<br>(7,1)    | NE<br>[NE; NE]                               | 1,50<br>[0,47; 4,80]<br>0,4943         | 0,4907                          |
| $\geq 70$ Jahre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 12/184<br>(6,5) | NE<br>[NE; NE]                               | 21/125<br>(16,8) | NE<br>[62,6; NE]                             | 0,34<br>[0,17; 0,70]<br><b>0,0031</b>  | <b>0,0019</b>                   |
| <b>Hämoglobin zu Baseline (<math>p = 0,0128</math>)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                 |                                              |                  |                                              |                                        |                                 |
| < 10 g/dl                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 5/87<br>(5,7)   | NE<br>[NE; NE]                               | 15/66<br>(22,7)  | NE<br>[45,5; NE]                             | 0,21<br>[0,08; 0,58]<br><b>0,0027</b>  | <b>0,0009</b>                   |
| $\geq 10$ g/dl                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 17/176<br>(9,7) | NE<br>[NE; NE]                               | 10/115<br>(8,7)  | NE<br>[NE; NE]                               | 1,01<br>[0,46; 2,21]<br>0,9780         | 0,9780                          |
| Datenschnitt: 03.10.2023 (operativ); Analysepopulation: SAF-Population<br>a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer.<br>b: Berechnet mittels Cox-Regression, mit den geplanten Studienarmen als Kovariate.<br>c: Berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank Test.<br>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason;<br>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; PT: Preferred Term nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SAF: Sicherheitsanalyseset (Safety Analysis Set); SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.<br>Quelle: Sanofi 2024b |                 |                                              |                  |                                              |                                        |                                 |

In der IMROZ-Studie zeigen sich für Schwere UE nach SOC und PT nur wenige signifikante Effektmodifikationen (quantitative Interaktionen). Diese Interaktionen betreffen unterschiedliche Subgruppenmerkmale, sodass sich kein konstanter Effekt über alle Endpunkte hinweg zeigt.

Für die gesamte SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ liegen Effektmodifikationen (quantitative Interaktionen) durch die Subgruppenmerkmale „Alter (IRT)“ (Interaktionsterm  $p = 0,0250$ ) und „Hämoglobin zu Baseline“ (Interaktionsterm  $p = 0,0128$ ) vor (siehe Tabelle 4-89). Für das Subgruppenmerkmal „Alter (IRT)“ zeigt sich für Patienten  $\geq 70$  Jahre ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für Patienten  $< 70$  Jahre ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Die in den

Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind entgegengerichtet. Für Patienten mit einem Hämoglobinwert  $< 10$  g/dl zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für Patienten mit einem Hämoglobinwert  $\geq 10$  g/dl ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind entgegengerichtet.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-90: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) für Schwerwiegende UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

| SOC : PT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Isa-VRd        |                                              | VRd            |                                              | Isa-VRd vs. VRd                        |                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------|
| Subgruppe<br>Subgruppen-<br>kategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | n/N<br>(%)     | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | n/N<br>(%)     | Median<br>(Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | HR<br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>b</sup> | Log-rank<br>p-Wert <sup>c</sup> |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Gesamt</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                |                                              |                |                                              |                                        |                                 |
| <b>Hämoglobin zu Baseline (p = 0,0424)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                |                                              |                |                                              |                                        |                                 |
| $< 10$ g/dl                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 2/87<br>(2,3)  | NE<br>[NE; NE]                               | 9/66<br>(13,6) | NE<br>[NE; NE]                               | 0,13<br>[0,03; 0,61]<br><b>0,0095</b>  | <b>0,0023</b>                   |
| $\geq 10$ g/dl                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 8/176<br>(4,5) | NE<br>[NE; NE]                               | 5/115<br>(4,3) | NE<br>[NE; NE]                               | 0,96<br>[0,31; 2,94]<br>0,9422         | 0,9424                          |
| Datenschnitt: 03.10.2023 (operativ); Analysepopulation: SAF-Population<br>a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer.<br>b: Berechnet mittels Cox-Regression, mit den geplanten Studienarmen als Kovariate.<br>c: Berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank Test.<br>HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason;<br>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit<br>Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; PT: Preferred Term nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie<br>(Randomized Controlled Trial); SAF: Sicherheitsanalyseset (Safety Analysis Set); SOC: System Organ Class<br>nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und<br>Dexamethason.<br>Quelle: Sanofi 2024b |                |                                              |                |                                              |                                        |                                 |

In der IMROZ-Studie liegt für den Endpunkt Schwerwiegende UE nach SOC und PT für die gesamte SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ eine Effektmodifikation (quantitative Interaktion) durch das Subgruppenmerkmal „Hämoglobin zu Baseline“ vor (Interaktionsterm  $p = 0,0424$ ) (siehe Tabelle 4-90). Für Patienten mit einem Hämoglobinwert  $< 10$  g/dl zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Isa-VRd. Für Patienten mit einem Hämoglobinwert  $\geq 10$  g/dl ergibt sich dagegen kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen. Die in den Subgruppenkategorien beobachteten Effekte sind gleichgerichtet.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen – Gesamtfazit – RCT

Insgesamt können keine endpunktübergreifenden Effektmodifikationen festgestellt werden. Bei den vereinzelt beobachteten Subgruppeneffekten kann nicht abschließend bestimmt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch positives Ergebnis des Interaktionstests handelt (quantitative Interaktionen). Somit kann keine relevante Effektmodifikation in der IMROZ-Studie identifiziert werden.

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

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 4-91: Liste der eingeschlossenen Studien

| Studie | Verfügbare Quellen |                                                               |                                  |
|--------|--------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------|
|        | Studienberichte    | Registereinträge                                              | Publikation und sonstige Quellen |
|        | (ja/nein [Zitat])  | (ja/nein [Zitat])                                             | (ja/nein [Zitat])                |
| IMROZ  | Ja (Sanofi 2024a)  | Ja (ClinicalTrialsGOV 2024; EU-Clinical Trials Register 2024) | Ja (Facon 2024)                  |

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 4-92: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| Studie     | <Mortalität> | <Gesundheits-<br>bezogene<br>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 4-93: 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><br><Studie 3> | •<br>•       |                         | •<br>•                  |                         |
| 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 4-94: 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 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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 4-96: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-97: 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 4-98: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

| Studie     | <Mortalität> | <Gesundheits-<br>bezogene<br>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 4-99: 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 4-100: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie     | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>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 4-101: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

| Studie     | <Mortalität> | <Gesundheits-<br>bezogene<br>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 4-102: 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 (SARCLISA®) ist in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason laut Fachinformation indiziert zur Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind (Sanofi 2025). Vom G-BA wurde für die Behandlung von Patienten mit NDMM, die für eine ASZT nicht geeignet sind, folgende zVT bestimmt (G-BA 2023):

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason  
oder
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison  
oder
- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison  
oder
- Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason  
oder
- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison  
oder
- Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)

Zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens von Isatuximab im AWG liegt mit der IMROZ-Studie eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie vor. Diese Zulassungsstudie untersucht die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Vierfachkombination Isa-VRd (Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason) gegenüber der Dreifachkombination VRd (Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) bei Erwachsenen mit NDMM, die nicht für eine ASZT geeignet sind. Der aktive Kontrollarm der Studie (VRd) erfüllt somit die Voraussetzungen für die durch den G-BA im Beratungsgespräch am 30. November 2023 festgesetzte zVT. Damit liegt für Isatuximab im vorliegenden AWG für den Nachweis des Zusatznutzen von Isatuximab gegenüber der zVT eine hochwertige direktvergleichende, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie vor. Für die Ableitung des Zusatznutzens von Isatuximab wird die a priori definierte Zwischenanalyse nach ca. 75 % der PFS-Ereignisse der IMROZ-Studie mit Datenschnitt vom

26. September 2023 herangezogen. Die IMROZ-Studie entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib.

Das Verzerrungspotenzial der IMROZ-Studie ist auf Studienebene als niedrig einzustufen. Die Randomisierung wurde mittels eines IRT durchgeführt, welches eine adäquate Erzeugung einer Randomisierungssequenz und auch verdeckte Gruppenzuteilung sicherstellt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Land (Nicht-China vs. China), Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert). Um den Einfluss des offenen Studiendesigns zu reduzieren, wurde die Auswertung der Angaben zum Therapieansprechen und zur Krankheitsprogression von einem verblindeten IRC durchgeführt und basierte auf objektiven Kriterien (IMWG-Kriterien), sodass für die zugehörigen Endpunkte von einem niedrigen Verzerrungspotenzial gesprochen werden kann. Gleiches gilt für die Endpunkte schwere und schwerwiegende UE, die durch objektive Kriterien definiert waren. Lediglich für die subjektiv erhobenen Endpunkte der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und EQ-5D VAS besteht ein Risiko für die Beeinflussung des Ergebnisses durch das Wissen des Patienten um die Behandlung, was zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial führt. Der Patientenfluss der IMROZ-Studie ist transparent und nachvollziehbar dargestellt und es sind nach Abgleich von Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vorhanden. Vor diesem Hintergrund ist das Verzerrungspotenzial der IMROZ-Studie insgesamt als niedrig anzusehen und die Studie ist geeignet, Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit zu liefern.

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Isatuximab im neuen AWG wurden die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt. Alle hierfür herangezogenen Endpunkte sind gemäß den Begründungen in Abschnitt 4.2.5.2 patientenrelevant, wurden nach standardisierten Kriterien erhoben und unter Verwendung adäquater Methoden analysiert. Die Erhebungs- und Messinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind hinreichend validiert.

Die in der IMROZ-Studie untersuchte Patientenpopulation, die Intervention und Vergleichstherapie sowie die erhobenen, im AWG patientenrelevanten Endpunkte, erlauben somit eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens der Vierfachkombination Isa-VRd gegenüber der zVT.

#### **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.*

In Tabelle 4-103 wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Isa-VRd, indiziert zur Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, gegenüber der zVT für die betrachteten, patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens erfolgte unter Anwendung der Kriterien der AM-NutzenV für die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit (BMJV 2023).

Der Nutzen und Zusatznutzen von Isatuximab wurde anhand der Ergebnisse der IMROZ-Studie dargestellt. Insgesamt weist Isa-VRd in dieser offenen, randomisierten Phase-III-Studie eine sehr gute Wirksamkeit und ein für eine Vierfachkombination übliches Verträglichkeitsprofil auf.

Die im Rahmen des Dossiers ergänzend dargestellte Sensitivitätsanalyse für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ zeigt über alle Endpunkte hinweg hinreichend vergleichbare Ergebnisse mit der Gesamtpopulation, sodass ein relevanter Einfluss durch die Änderungen der Kriterien zur Eignung einer ASZT auf die Ergebnisse der IMROZ-Studie ausgeschlossen werden kann. Entsprechend erfolgte die Ableitung des Zusatznutzens für Isatuximab im Folgenden anhand der Gesamtpopulation der IMROZ-Studie.

Tabelle 4-103: Ausmaß des Zusatznutzens von Isa-VRd vs. VRd für patientenrelevante Endpunkte

|                                                                        | Effektschätzer [95 %-KI] /<br>mediane Zeit bis zum Ereignis<br>Isa-VRd vs. VRd | Aussagesicherheit und<br>Ausmaß des Zusatznutzens  |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>Mortalität</b>                                                      |                                                                                |                                                    |
| OS                                                                     | HR = 0,78 [0,55; 1,10]<br>Mediane nicht erreicht <sup>c</sup>                  | Zusatznutzen nicht belegt                          |
| <b>Morbidität (schwere / schwerwiegende Morbidität)</b>                |                                                                                |                                                    |
| PFS (nach IRC)                                                         | HR = 0,60 [0,44; 0,81]<br>Median nicht erreicht vs. 54,3 Monate                | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen      |
| TTP                                                                    | HR = 0,41 [0,29; 0,60]<br>Median nicht erreicht vs. 59,7 Monate                | Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen         |
| ORR (sCR, CR, VGPR oder PR)                                            | RR = 0,90 [0,48; 1,69]                                                         | Zusatznutzen nicht belegt                          |
| TT1R                                                                   | HR = 0,85 [0,69; 1,03]<br>1,5 Monate vs. 1,5 Monate                            | Zusatznutzen nicht belegt                          |
| DOR                                                                    | HR = 0,58 [0,42; 0,80]<br>Median nicht erreicht vs. 58,3 Monate                | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen      |
| MRD-Negativitätsrate<br>Sensitivität 10 <sup>-5</sup> – ITT-Population | RR = 1,34 [1,11; 1,63]                                                         | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen      |
| <b>EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)<sup>a</sup></b>                       |                                                                                |                                                    |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte               |                                                                                |                                                    |
| Finanzielle Schwierigkeiten                                            | HR = 0,45 [0,26; 0,79]<br>Mediane nicht erreicht <sup>c</sup>                  | Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| Fatigue                                                                | HR = 0,69 [0,48; 0,98]<br>65,4 Monate vs. 62,0 Monate                          | Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen       |
| Dyspnoe                                                                | HR = 0,49 [0,30; 0,79]<br>Mediane nicht erreicht <sup>c</sup>                  | Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| Schlafstörungen                                                        | HR = 0,52 [0,34; 0,79]<br>Median nicht erreicht vs. 62,1 Monate                | Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| Diarrhö                                                                | HR = 0,51 [0,35; 0,74]<br>63,6 Monate vs. 59,1 Monate                          | Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen    |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte <sup>b</sup>       |                                                                                |                                                    |
| Schmerzen                                                              | HR = 0,75 [0,59; 0,95]<br>6,5 Monate vs. 4,2 Monate                            | Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen       |
| Dyspnoe                                                                | HR = 0,69 [0,54; 0,88]<br>9,5 Monate vs. 4,7 Monate                            | Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen |

|                                                                       | Effektschätzer [95 %-KI] /<br>mediane Zeit bis zum Ereignis<br>Isa-VRd vs. VRd | Aussagesicherheit und<br>Ausmaß des Zusatznutzens           |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| EQ-5D VAS                                                             |                                                                                |                                                             |
| Zeit bis zur dauerhaften<br>Verschlechterung um ≥ 15 Punkte           | HR = 0,61 [0,38; 0,98]<br>Mediane nicht erreicht <sup>c</sup>                  | Anhaltspunkt für einen<br>geringen Zusatznutzen             |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung<br>um ≥ 15 Punkte <sup>b</sup>   | HR = 0,77 [0,60; 0,999]<br>19,4 Monate vs. 7,6 Monate                          | Anhaltspunkt für einen<br>geringen Zusatznutzen             |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität                                    |                                                                                |                                                             |
| EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) <sup>a</sup>                          |                                                                                |                                                             |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte              |                                                                                |                                                             |
| Physisches Empfinden                                                  | HR = 0,62 [0,41; 0,91]<br>Median nicht erreicht vs. 63,1 Monate                | Anhaltspunkt für einen<br>geringen Zusatznutzen             |
| Emotionales Empfinden                                                 | HR = 0,59 [0,36; 0,95]<br>Mediane nicht erreicht <sup>c</sup>                  | Anhaltspunkt für einen<br>geringen Zusatznutzen             |
| EORTC QLQ-MY20 (Funktionsskalen) <sup>a</sup>                         |                                                                                |                                                             |
| Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte              |                                                                                |                                                             |
| Zukunftsperspektive                                                   | HR = 0,60 [0,38; 0,95]<br>Mediane nicht erreicht <sup>c</sup>                  | Anhaltspunkt für einen<br>geringen Zusatznutzen             |
| Körperbild                                                            | HR = 0,60 [0,39; 0,91]<br>67,0 Monate vs. Median nicht erreicht                | Anhaltspunkt für einen<br>geringen Zusatznutzen             |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte <sup>b</sup>      |                                                                                |                                                             |
| Zukunftsperspektive                                                   | HR = 0,76 [0,60; 0,98]<br>8,4 Monate vs. 4,3 Monate                            | Anhaltspunkt für einen<br>geringen Zusatznutzen             |
| Sicherheit und Verträglichkeit                                        |                                                                                |                                                             |
| Gesamtraten                                                           |                                                                                | Kein größerer oder geringerer<br>Nutzen belegt <sup>d</sup> |
| Jegliche UE                                                           | HR = 1,06 [0,88; 1,29]<br>0,2 vs. 0,2 Monate                                   |                                                             |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)                                           | HR = 1,10 [0,90; 1,35]<br>1,9 vs. 2,0 Monate                                   |                                                             |
| SUE                                                                   | HR = 0,91 [0,72; 1,14]<br>15,2 vs. 10,2 Monate                                 |                                                             |
| UE, die zum Therapieabbruch<br>führten                                | HR = 0,74 [0,50; 1,08]<br>Mediane nicht erreicht <sup>c</sup>                  |                                                             |
| Jegliche UE nach SOC <sup>a</sup>                                     |                                                                                |                                                             |
| Verletzung, Vergiftung und durch<br>Eingriffe bedingte Komplikationen | HR = 1,90 [1,38; 2,61],<br>44,1 Monate vs. Median nicht erreicht               |                                                             |
| Stoffwechsel- und<br>Ernährungsstörungen                              | HR = 0,68 [0,49; 0,95]<br>Mediane nicht erreicht <sup>c</sup>                  |                                                             |

|                                                               | Effektschätzer [95 %-KI] /<br>mediane Zeit bis zum Ereignis<br>Isa-VRd vs. VRd | Aussagesicherheit und<br>Ausmaß des Zusatznutzens |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Erkrankungen der Atemwege, des<br>Brustraums und Mediastinums | HR = 0,73 [0,55; 0,97]<br>Median nicht erreicht vs. 33,0 Monate                |                                                   |
| <b>Jegliche UE nach PT<sup>a</sup></b>                        |                                                                                |                                                   |
| Knochenschmerzen                                              | HR = 0,37 [0,17; 0,80]<br>Mediane nicht erreicht <sup>c</sup>                  |                                                   |
| Dehydratation                                                 | HR = 0,21 [0,07; 0,64]<br>Mediane nicht erreicht <sup>c</sup>                  |                                                   |
| Osteoarthritis                                                | HR = 0,39 [0,17; 0,89]<br>Mediane nicht erreicht <sup>c</sup>                  |                                                   |
| Virale Infektion der oberen<br>Atemwege                       | HR = 0,42 [0,18; 1,00]<br>Mediane nicht erreicht <sup>c</sup>                  |                                                   |
| Reaktion im Zusammenhang mit<br>einer Infusion                | HR = 21,48 [5,25; 87,80]<br>Mediane nicht erreicht <sup>c</sup>                |                                                   |
| <b>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC<sup>a</sup></b>       |                                                                                |                                                   |
| Stoffwechsel- und<br>Ernährungsstörungen                      | HR = 0,53 [0,30; 0,94]<br>Mediane nicht erreicht <sup>c</sup>                  |                                                   |
| Erkrankungen der Atemwege, des<br>Brustraums und Mediastinums | HR = 0,50 [0,27; 0,93]<br>Mediane nicht erreicht <sup>c</sup>                  |                                                   |
| <b>SUE nach SOC<sup>a</sup></b>                               |                                                                                |                                                   |
| Stoffwechsel- und<br>Ernährungsstörungen                      | HR = 0,42 [0,19; 0,96]<br>Mediane nicht erreicht <sup>c</sup>                  |                                                   |

a: In der vorliegenden Tabelle werden für die Endpunkte der EORTC-Fragebögen sowie die Auswertungen der Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC/PT nur statistisch signifikante Domänen/Terme dargestellt. Die komplette Darstellung kann dem jeweiligen Endpunktkapitel in Abschnitt 4.3.1.3.1 entnommen werden.

b: Die Ergebnisse der Responderanalysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung werden ergänzend zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

c: Der Median wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts in keinem der beiden Studienarme erreicht.

d: Für die Endpunkte UE, SUE und Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT ergeben sich einzelne signifikante Vor- und Nachteile, die sich jedoch nicht auf den Zusatznutzen auswirken.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CR: Komplette Remission (Complete Response); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); 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; HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PR: Partielle Remission (Partial Response); PT: Preferred Term nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; sCR: Stringente komplette Remission (Stringent Complete Response); SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTP: Progressionsfreie Zeit; TT1R: Zeit bis zum ersten Ansprechen (Time to First Response); UE: Unerwünschtes Ereignis; VGPR: Sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Response); VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgte für alle Patienten auf Basis der Gesamtpopulation (Hauptanalyse) der IMROZ-Studie, welche den deutschen Versorgungskontext adäquat abbildet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Subgruppeneffekte wurden gemäß den Vorgaben in der Verfahrensordnung des G-BA in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt, jedoch konnten keine endpunktübergreifenden Effektmodifikationen festgestellt werden. Bei den vereinzelt beobachteten Subgruppeneffekten konnte nicht abschließend bestimmt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch positives Ergebnis des Interaktionstests handelt. Somit wurden die Subgruppenanalysen nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben (OS)***

Für den Endpunkt OS zeigt sich in der IMROZ-Studie zum Datenschnitt vom 26. September 2023 bezüglich des HR eine positive Tendenz zugunsten von Isa-VRd im Vergleich zur zVT VRd. Der Median wurde zu diesem Zeitpunkt in beiden Studienarmen noch nicht erreicht und das Cox-Proportional-Hazards-Modell zeigt keine statistische Signifikanz (HR = 0,78; 95 %-KI [0,55; 1,10]). Ein **Zusatznutzen** für die Nutzenkategorie Mortalität ist somit **nicht belegt**.

## **Morbidität**

Die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Isatuximab für die Nutzenkategorie Morbidität erfolgte anhand der patientenrelevanten Endpunkte PFS, TTP, Therapieansprechen (inkl. MRD-Negativität), EORTC QLQ-C30 Symptomskalen sowie der EQ-5D VAS.

### ***Progressionsfreies Überleben (PFS)***

Die Ergebnisse des patientenrelevanten Endpunkts PFS der IMROZ-Studie zum Datenschnitt vom 26. September 2023 verdeutlichen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil hinsichtlich der Verzögerung der Krankheitsprogression bei den Patienten im Isa-VRd-Arm gegenüber denjenigen im VRd-Arm (HR = 0,60; 95 %-KI [0,44; 0,81]). Für das PFS liegt nur ein signifikanter Subgruppeneffekt vor (zytogenetische Abnormalität), der zugunsten von Isa-VRd ausfällt. Es liegt somit keine eindeutige Tendenz vor, sodass eine relevante Effektmodifikation ausgeschlossen werden kann und die Ableitung des Zusatznutzens für alle Patienten über die Hauptanalyse erfolgte. Insgesamt zeigt sich für den patientenrelevanten Endpunkt PFS somit eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

### ***Progressionsfreie Zeit (TTP)***

Die Ergebnisse des patientenrelevanten Endpunkts TTP der IMROZ-Studie zum Datenschnitt vom 26. September 2023 verdeutlichen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil hinsichtlich der Verlängerung der TTP bei den Patienten im Isa-VRd-Arm gegenüber denjenigen im VRd-Arm (HR = 0,41; 95 %-KI [0,29; 0,60]). Insgesamt zeigt sich für den patientenrelevanten Endpunkt TTP somit eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht

erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

### ***Therapieansprechen***

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens hinsichtlich des Therapieansprechens wurden die Endpunkte ORR, TT1R, DOR und MRD-Negativitätsrate herangezogen.

Für die Endpunkte ORR und TT1R zeigt sich in der IMROZ-Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse des Endpunkts DOR der IMROZ Studie zum Datenschnitt vom 26. September 2023 verdeutlichen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil hinsichtlich der Verlängerung der DOR bei den Patienten im Isa-VRd-Arm gegenüber denjenigen im VRd-Arm (HR = 0,58, 95 %-KI [0,42; 0,80]).

Für den patientenrelevanten Endpunkt MRD-Negativitätsrate zeigt sich in der IMROZ-Studie auf Basis der ITT-Population und einer Sensitivität von  $10^{-5}$  ein statistisch signifikanter Vorteil für Isa-VRd gegenüber VRd (RR = 1,34; 95 %-KI [1,11; 1,63]). Dieser statistisch signifikante Effekt zeigt sich auch in allen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der Patientenpopulation mit einer VGPR oder besser sowie des höheren Sensitivitätslevels von  $10^{-6}$ , wodurch die Hauptanalyse bestätigt wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3.3). Die Studienergebnisse zum Datenschnitt vom 26. September 2023 verdeutlichen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil hinsichtlich der höheren MRD-Negativitätsrate bei den Patienten im Isa-VRd-Arm gegenüber denjenigen im VRd-Arm über alle Analysen hinweg.

Insgesamt zeigt sich für den patientenrelevanten Endpunkt Therapieansprechen somit auf Basis der deutlich verlängerten DOR sowie der signifikant höheren MRD-Negativitätsrate eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

### ***EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 – Symptomskalen***

Die Betrachtung der Auswirkung der Behandlung auf die Krankheitssymptomatik, gemessen über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20, umfasst sowohl Responderanalysen (MCID  $\geq 10$  Punkte) der Zeit bis zur ersten Verschlechterung als auch der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung.

Für den patientenrelevanten Endpunkt Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, zeigt sich in der IMROZ-Studie zum Datenschnitt vom 26. September 2023 in insgesamt 5 Domänen ein statistisch signifikanter und patientenrelevanter Vorteil für Isa-VRd hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte.

Für die Domäne Finanzielle Schwierigkeiten tritt eine dauerhafte Verschlechterung statistisch signifikant später bei Patienten unter Isa-VRd verglichen mit Patienten unter VRd (HR = 0,45;



95 %-KI [0,26; 0,79]) auf und zeigt somit einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd. Die Ergebnisse entsprechen gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einem **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für die Domäne Fatigue tritt eine dauerhafte Verschlechterung statistisch signifikant später bei Patienten unter Isa-VRd verglichen mit Patienten unter VRd (HR = 0,69; 95 %-KI [0,48; 0,98]) auf und zeigt somit einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd. Die Ergebnisse entsprechen gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einem **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Für die Domäne Dyspnoe tritt eine dauerhafte Verschlechterung statistisch signifikant später bei Patienten unter Isa-VRd verglichen mit Patienten unter VRd (HR = 0,49; 95 %-KI [0,30; 0,79]) auf und zeigt somit einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd. Die Ergebnisse entsprechen gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einem **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für die Domäne Schlafstörungen tritt eine dauerhafte Verschlechterung statistisch signifikant später bei Patienten unter Isa-VRd verglichen mit Patienten unter VRd (HR = 0,52; 95 %-KI [0,34; 0,79]) auf und zeigt somit einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd. Die Ergebnisse entsprechen gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einem **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für die Domäne Diarrhö tritt eine dauerhafte Verschlechterung statistisch signifikant später bei Patienten unter Isa-VRd verglichen mit Patienten unter VRd (HR = 0,51; 95 %-KI [0,35; 0,74]) auf und zeigt somit einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd. Die Ergebnisse entsprechen gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einem **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Für die weiteren Domänen des EORTC QLQ-C30 Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Obstipation sowie die Domänen des EORTC QLQ-MY20 Krankheitssymptome und behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse zeigt sich für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die HR zeigen aber eine positive Tendenz zugunsten von Isa-VRd.

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte des patientenrelevanten Endpunktes Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, zeigt sich in der IMROZ-Studie zum Datenschnitt vom 26. September 2023 in insgesamt 2 Domänen ein statistisch signifikanter und patientenrelevanter Vorteil für Isa-VRd.

Für die Domäne Schmerzen des EORTC QLQ-C30 tritt eine erste Verschlechterung statistisch signifikant später bei Patienten unter Isa-VRd verglichen mit Patienten unter VRd (HR = 0,75; 95 %-KI [0,59; 0,95]) auf und zeigt somit einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd. Die Ergebnisse entsprechen gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einem **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Für die Domäne Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 tritt eine erste Verschlechterung ebenfalls statistisch signifikant später bei Patienten unter Isa-VRd verglichen mit Patienten unter VRd (HR = 0,69; 95 %-KI [0,54; 0,88]) auf und zeigt somit einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd. Die Ergebnisse entsprechen gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einem **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für die weiteren Domänen des EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation und Diarrhö sowie die Domänen des EORTC QLQ-MY20 Krankheitssymptome und behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse zeigt sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die HR zeigen aber eine positive Tendenz zugunsten von Isa-VRd.

In der Erstlinientherapie ist eine anhaltende und tiefe Remission und die Erhaltung des Gesundheitszustands laut Fachgruppen eines der wichtigsten Therapieziele. Für Patienten hat daher in der Erstlinientherapie eine verzögerte dauerhafte Verschlechterung der Symptomatik eine besondere Relevanz. Daher erfolgte die Ableitung des Zusatznutzens für Isatuximab im Folgenden anhand der Auswertungen der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung. Für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik liegen mehrere Subgruppeneffekte vor, von denen einige zugunsten und einige zuungunsten von Isatuximab ausfallen. Eine eindeutige Tendenz hinsichtlich der Subgruppenanalysen konnte jedoch nicht festgestellt werden, sodass eine relevante Effektmodifikation ausgeschlossen werden kann und die Ableitung des Zusatznutzens für alle Patienten über die Hauptanalyse erfolgte.

Insgesamt bedeutet dies für die Patienten eine wesentliche Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine spürbare Linderung der Erkrankung. Für den patientenrelevanten Endpunkt EORTC QLQ-C30 zeigt sich hinsichtlich der Krankheitssymptome eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit auch gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

### **EQ-5D VAS**

Für den patientenrelevanten Endpunkt EQ-5D VAS zeigt sich in der IMROZ-Studie für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 15 Punkte ein statistisch signifikanter Vorteil für Isa-VRd gegenüber VRd (HR = 0,61, 95 %-KI [0,38; 0,98]). Die Studienergebnisse zum Datenschnitt vom 26. September 2023 verdeutlichen eine statistisch signifikante, später eintretende dauerhafte Verschlechterung des Gesundheitszustandes bei den Patienten im Isa-VRd-Arm gegenüber denjenigen im VRd-Arm.

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte zeigt sich in der IMROZ-Studie ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Isa-VRd gegenüber VRd (HR = 0,77, 95 %-KI [0,60; 0,999]). Die Studienergebnisse zum Datenschnitt vom 26. September 2023 verdeutlichen eine statistisch signifikante, später eintretende erste Verschlechterung des Gesundheitszustandes bei den Patienten im Isa-VRd-Arm gegenüber denjenigen im VRd-Arm.

Die Ableitung des Zusatznutzens für Isatuximab für den Endpunkt EQ-5D VAS erfolgte analog zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) anhand der Responderanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung. Für die EQ-5D VAS liegt nur ein signifikanter Subgruppeneffekt für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vor (Leberstatus), der zugunsten von Isa-VRd ausfällt. Es liegt somit keine eindeutige Tendenz vor, sodass eine relevante Effektmodifikation ausgeschlossen werden kann und die Ableitung des Zusatznutzens für alle Patienten über die Hauptanalyse erfolgte.

Insgesamt zeigt sich für die Patienten eine Verringerung von schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung und somit für den patientenrelevanten Endpunkt des EQ-5D VAS hinsichtlich des Gesundheitszustandes eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapie relevanten Nutzens und damit auch gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### ***EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 - Funktionsskalen***

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der patientenrelevanten Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, zeigt sich in der IMROZ-Studie zum Datenschnitt vom 26. September 2023 in 2 Domänen ein statistisch signifikanter und patientenrelevanter Vorteil für Isa-VRd hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte.

Für die Domäne Physisches Empfinden tritt eine dauerhafte Verschlechterung statistisch signifikant später bei Patienten unter Isa-VRd verglichen mit Patienten unter VRd (HR = 0,62; 95 %-KI [0,41; 0,91]) auf und zeigt somit einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd. Die Ergebnisse entsprechen gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einem **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Für die Domäne Emotionales Empfinden tritt eine dauerhafte Verschlechterung statistisch signifikant später bei Patienten unter Isa-VRd verglichen mit Patienten unter VRd (HR = 0,59; 95 %-KI [0,36; 0,95]) auf und zeigt somit einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd. Die Ergebnisse entsprechen gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einem **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Für die weiteren Domänen des EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, Kognitives Empfinden und Soziale Funktion zeigt sich für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die HR zeigen aber eine positive Tendenz zugunsten von Isa-VRd.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der patientenrelevanten Funktionsskalen des EORTC QLQ-MY20, zeigt sich in der IMROZ-Studie zum Datenschnitt vom 26. September 2023 ebenfalls in 2 Domänen ein statistisch signifikanter und patientenrelevanter Vorteil für Isa-VRd hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte.

Für die Zukunftsperspektive tritt eine dauerhafte Verschlechterung statistisch signifikant später bei Patienten unter Isa-VRd verglichen mit Patienten unter VRd (HR = 0,60; 95 %-KI [0,38; 0,95]) auf und zeigt somit einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd. Die Ergebnisse entsprechen gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einem **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Für das Körperbild tritt eine dauerhafte Verschlechterung statistisch signifikant später bei Patienten unter Isa-VRd verglichen mit Patienten unter VRd (HR = 0,60; 95 %-KI [0,39; 0,91]) auf und zeigt somit einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd. Die Ergebnisse entsprechen gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einem **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte zeigt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der patientenrelevanten Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20, in der IMROZ-Studie zum Datenschnitt vom 26. September 2023 in einer Domäne des EORTC QLQ-MY20 ein statistisch signifikanter und patientenrelevanter Vorteil für Isa-VRd.

Für die Zukunftsperspektive tritt eine erste Verschlechterung statistisch signifikant später bei Patienten unter Isa-VRd verglichen mit Patienten unter VRd (HR = 0,76; 95 %-KI [0,60; 0,98]) auf und zeigt somit einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd. Die Ergebnisse entsprechen gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einem **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Für die weiteren Domänen des EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus, Physisches Empfinden, Rollenfunktion, Kognitives Empfinden, Emotionales Empfinden und Soziale Funktion sowie des EORTC QLQ-MY20 Körperbild zeigt sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die HR zeigen aber eine positive Tendenz zugunsten von Isa-VRd.

Die Ableitung des Zusatznutzens für Isatuximab für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 erfolgte analog zu den Symptomskalen anhand der Auswertungen der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung.

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen mehrere Subgruppeneffekte vor, von denen einige zugunsten und einige zuungunsten von Isa-VRd ausfallen. Eine eindeutige Tendenz hinsichtlich der Subgruppenanalysen konnte jedoch nicht festgestellt werden, sodass eine relevante Effektmodifikation ausgeschlossen werden kann und die Ableitung des Zusatznutzens für alle Patienten über die Hauptanalyse erfolgte.

Der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist, neben der Verlängerung der Überlebenszeit, eines der herausragenden Therapieziele (AWMF 2022). Dies wurde auch in vergangenen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt (G-BA 2021, 2022a). Unter Isa-VRd konnten schwerwiegende Symptome verringert und die Lebensqualität verbessert werden. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der Funktionsskalen der

patientenrelevanten Endpunkte EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20, zeigt sich gegenüber der zVT eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und damit auch gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

### **Sicherheit und Verträglichkeit**

Für die Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte jegliche UE, schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ), SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigt sich in der IMROZ-Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei der Betrachtung nach SOC und PT zeigt sich ebenfalls ein ausgeglichenes Bild. Bei UE jeglichen Schweregrades war die Zeit bis zum ersten Auftreten in der jeweiligen SOC statistisch signifikant länger zugunsten von Isa-VRd für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie für die PT Knochenschmerzen, Dehydratation, Osteoarthritis und Virale Infektion der oberen Atemwege. Nur für die SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen und die PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von VRd vor. Für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) liegen keine statistisch signifikanten Vorteile für VRd vor, sondern statistisch signifikante Vorteile für Isa-VRd in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUE und schwere UE) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UE). Für die Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit liegen mehrere Subgruppeneffekte vor, von denen einige zugunsten und einige zuungunsten von Isa-VRd ausfallen. Eine eindeutige Tendenz hinsichtlich der Subgruppenanalysen konnte jedoch nicht festgestellt werden, sodass die Ableitung des Zusatznutzens für alle Patienten über die Hauptanalyse erfolgte. Trotz des Vergleichs einer Vierfachkombination gegenüber einer Dreifachkombination zeigt sich somit ein insgesamt ausgeglichenes und gutes Verträglichkeitsprofil mit Vorteilen für Isa-VRd in einzelnen SUE und schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ). In der Gesamtbetrachtung der Kategorie Sicherheit und Verträglichkeit ergibt sich daher **kein Hinweis für einen geringeren oder größeren Nutzen**.

### **Gesamtschau**

Zusammenfassend zeigt sich für Isa-VRd im Vergleich zu VRd eine bisher nicht erreichte, deutlich verbesserte Wirksamkeit in Form von statistisch signifikanten Vorteilen in den Endpunkten PFS, TTP, DOR und MRD-Negativitätsrate, repräsentiert durch ein beträchtlich verlängertes PFS, eine erheblich verlängerte TTP sowie eine beträchtlich verlängerte Dauer und Tiefe des Ansprechens. Dies spiegelt sich auch in den vielen signifikanten Vorteilen von Isa-VRd hinsichtlich der durch den Patienten selbst bewerteten Symptomatik, des Gesundheitszustandes sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. Zudem zeigt sich trotz des Vergleichs einer Vierfachkombination gegenüber einer Dreifachkombination ein ausgeglichenes und gutes Verträglichkeitsprofil, sogar mit einzelnen Vorteilen für Isa-VRd.

In der Gesamtschau ergibt sich unter Berücksichtigung der Abschwächung schwerwiegender Symptome, der für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung sowie des guten

Verträglichkeitsprofils somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Isa-VRd gegenüber der zVT.

#### 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 4-104: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen                                                                                                                                                                                                   | Ausmaß des Zusatznutzens |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| SARCLISA® ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. | 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<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). 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<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

---

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> 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.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.6 Referenzliste

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

1. Aaronson N. K., Ahmedzai S., Bergman B. et al. 1993. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. Journal of the National Cancer Institute 85 (5), S. 365–376.
2. Ahmadzadeh A., Yekaninejad M. S., Saffari M. et al. 2016. *Reliability and Validity of an Iranian Version of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients with Multiple Myeloma: the EORTC QLQ-MY20*. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP 17 (1), S. 255–259.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) 2022. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom*. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/018-035OLl\\_S3\\_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom\\_2022-05.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-035OLl_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf), abgerufen am: 09.12.2024.
4. 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.



5. 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.
6. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV) 2023. *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: 28.01.2025.
7. ClinicalTrialsGOV 2024. *Clinical Benefit of SAR650984, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone Combination in NDMM Patients Not Eligible for Transplant: NCT03319667 / EFC12522 2017-002238-21 U1111-1194-2121.* Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03319667>, abgerufen am: 03.12.2024.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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/archive/guidelines/multiples-myelom/version-12102024T140541/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 28.01.2025.
12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2024. *Multiples Myelom - Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen.* Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 09.12.2024.
13. 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.

14. 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.
15. 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.
16. EORTC Quality of Life Group (EORTC), Fayers P. M., Aaronson N. K. et al. 2001. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)*. Verfügbar unter: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>, abgerufen am: 28.01.2025.
17. 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.
18. EU-Clinical Trials Register 2024. *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 / EFC12522. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-002238-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002238-21), abgerufen am: 03.12.2024.
19. European Medicines Agency (EMA) 2012. *Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: 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-progression-free-survival-or-disease-free-survival-confirmatory-trials\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using-progression-free-survival-or-disease-free-survival-confirmatory-trials_en.pdf), abgerufen am: 28.01.2025.
20. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ninlaro-epar-public-assessment-report_en.pdf), abgerufen am: 28.01.2025.
21. European Medicines Agency (EMA) 2023. *Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products: EMA/CHMP/205/95 Rev.6*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf), abgerufen am: 28.01.2025.
22. EuroQol group 2019. *EQ-5D-5L User Guide*. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/wp-content/uploads/2023/11/EQ-5D-5LUserguide-23-07.pdf>, abgerufen am: 28.01.2025.
23. Facon T., Dimopoulos M.-A., Leleu X. P. et al. 2024. *Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma*. *The New England journal of medicine* 391 (17), S. 1597–1609.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. *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](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1152/2015-D-180_Nutzenbewertung-GBA_Panobinostat.pdf), abgerufen am: 28.01.2025.

25. 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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4454/2017-07-06_AM-RL-XII_Ixazomib_D-272_TrG.pdf), abgerufen am: 28.01.2025.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. *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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4802/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_TrG.pdf), abgerufen am: 28.01.2025.
27. 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](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4063/2019-12-05_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-456_BAnz.pdf), abgerufen am: 28.01.2025.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. *Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V hier: Wirkstoff Belantamab Mafodotin.* Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-594/2021-01-26\\_Wortprotokoll\\_Belantamab%20Mafodotin\\_D-582.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-594/2021-01-26_Wortprotokoll_Belantamab%20Mafodotin_D-582.pdf), abgerufen am: 28.01.2025.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022a. *Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Ixazomib (D-753).* Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-751/2022-03-09\\_Wortprotokoll\\_Ixazomib\\_D-753.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-751/2022-03-09_Wortprotokoll_Ixazomib_D-753.pdf), abgerufen am: 28.01.2025.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022b. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Ixazomib.* Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5191/2021-11-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Ixazomib\\_D-753.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5191/2021-11-01_Nutzenbewertung-G-BA_Ixazomib_D-753.pdf), abgerufen am: 28.01.2025.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022c. *Tragende Gründe - zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Daratumumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und*

- Dexamethason*). Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8362/2022-03-18\\_AM-RL-XII\\_Daratumumab\\_D-736\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8362/2022-03-18_AM-RL-XII_Daratumumab_D-736_TrG.pdf), abgerufen am: 28.01.2025.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022d. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V), Ixazomib (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8442/2022-04-21\\_AM-RL-XII\\_Ixazomib\\_D-753\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8442/2022-04-21_AM-RL-XII_Ixazomib_D-753_TrG.pdf), abgerufen am: 28.01.2025.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2023-B-247*. Data on File.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024a. *Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung - Datenbanken zur Suche in Studienregistern*. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#datenbanken-zur-suche-in-studienregistern>, abgerufen am: 22.10.2024.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024b. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6611/2024-05-16\\_AM-RL-XII\\_Daratumumab\\_D-1014\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6611/2024-05-16_AM-RL-XII_Daratumumab_D-1014_BAnz.pdf), abgerufen am: 09.12.2024.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. September 2024*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3689/VerfO\\_2024-09-19\\_iK\\_2025-01-03.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3689/VerfO_2024-09-19_iK_2025-01-03.pdf), abgerufen am: 28.01.2025.
37. 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.
38. 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.
39. 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](https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf), abgerufen am: 28.01.2025.

40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2018.  
*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](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2183/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_Addendum.pdf), abgerufen am: 28.01.2025.
41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022.  
*Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet) – Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse) - IQWiG Bericht 1266.* Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5162/2021-10-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Daratumumab\\_D-736\\_aktualisiert.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5162/2021-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab_D-736_aktualisiert.pdf), abgerufen am: 28.01.2025.
42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023.  
*Allgemeine Methoden: Version 7.0 vom 19.09.2023.* Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf), abgerufen am: 28.01.2025.
43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2024a.  
*Daratumumab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). IQWiG-Bericht – Nr. 1735.* Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7209/2023-12-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Daratumumab\\_D-1014.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7209/2023-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab_D-1014.pdf), abgerufen am: 28.01.2025.
44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2024b.  
*Evaluation regelhafter Suchen im ICTRP Search Portal.* Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/ga23-03\\_evaluation-regelhafter-suchen-im-ictrp-search-portal\\_arbeitspapier\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/ga23-03_evaluation-regelhafter-suchen-im-ictrp-search-portal_arbeitspapier_v1-0.pdf), abgerufen am: 28.01.2025.
45. 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.
46. 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: 28.01.2025.
47. 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.
48. 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: 28.01.2025.

49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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](https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf), abgerufen am: 28.01.2025.
54. 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 (2020 Jan 31), S. 1.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.

61. 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.
62. Robert Koch-Institut (RKI) 2023. *Krebs in Deutschland für 2019/2020*. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_2023.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile), abgerufen am: 28.01.2025.
63. 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.
64. Sanofi Group (Sanofi) 2023a. *Amended clinical Trial Protocol 07 - A Phase 3 randomized, open-label, multicenter study assessing the clinical benefit of isatuximab (SAR650984) in combination with bortezomib (Velcade®), lenalidomide and dexamethasone versus bortezomib, lenalidomide and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma not eligible for transplant*. data on file.
65. Sanofi Group (Sanofi) 2023b. *Statistical Analysis Plan - A Phase 3 randomized, open-label, multicenter study assessing the clinical benefit of isatuximab (SAR650984) in combination with bortezomib (Velcade®), lenalidomide and dexamethasone versus bortezomib, lenalidomide and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma not eligible for transplant*. data on file.
66. Sanofi Group (Sanofi) 2024a. *Clinical study report - A Phase 3 randomized, open-label, multicenter study assessing the clinical benefit of isatuximab (SAR650984) in combination with bortezomib (Velcade®), lenalidomide and dexamethasone versus bortezomib, lenalidomide and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma not eligible for transplant*. data on file.
67. Sanofi Group (Sanofi) 2024b. *Zusatzanalysen zur Studie IMROZ*. Data on File.
68. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2025. *Fachinformation SARCLISA 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*. Stand: Januar 2025.
69. 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.
70. 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.
71. 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.

72. 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.
73. Wong S.-L., Wilczynski N. L. und Haynes R. B. 2006. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE*. J Med Libr Assoc. 94 (4), S. 451–455.



**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

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

|                        |                                                                                                                                                            |                 |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EMBASE                                                                                                                                                     |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                                                                                                       |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 07.11.2016                                                                                                                                                 |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1974 to 2016 November 04                                                                                                                                   |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                                                                                                                        | <b>Ergebnis</b> |
| 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             |

<sup>21</sup> 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**

|                           |                                                                           |                 |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>      | EMBASE                                                                    |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>     | Ovid                                                                      |                 |
| <b>Datum der Suche</b>    | 03.12.2024                                                                |                 |
| <b>Zeitsegment</b>        | 1974 to 2024 December 02                                                  |                 |
| <b>Suchfilter</b>         | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (Wong 2006) |                 |
| <b>#</b>                  | <b>Suchbegriffe</b>                                                       | <b>Ergebnis</b> |
| <b>Disease terms</b>      |                                                                           |                 |
| 1                         | exp Multiple Myeloma/                                                     | 106142          |
| 2                         | exp Plasmacytoma/                                                         | 14574           |
| 3                         | (multiple* adj1 myelom*).mp.                                              | 116176          |
| 4                         | ((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.                            | 1696            |
| 5                         | myelomatos#.mp.                                                           | 536             |
| 6                         | ((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.                           | 113             |
| 7                         | plasm##ytom*.mp.                                                          | 17595           |
| <b>8</b>                  | <b>1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7</b>                                    | <b>127169</b>   |
| <b>Study design terms</b> |                                                                           |                 |
| 9                         | placebo.mp.                                                               | 548538          |
| 10                        | "random".tw.                                                              | 478354          |
| 11                        | "double-blind*".tw.                                                       | 258083          |
| <b>12</b>                 | <b>9 or 10 or 11</b>                                                      | <b>1090573</b>  |
| <b>Intervention terms</b> |                                                                           |                 |
| 13                        | Isatuximab.mp.                                                            | 1387            |
| 14                        | Sarclisa.mp.                                                              | 33              |
| 15                        | SAR650984.mp.                                                             | 68              |
| <b>16</b>                 | <b>13 or 14 or 15</b>                                                     | <b>1406</b>     |
| <b>Final facet</b>        |                                                                           |                 |
| <b>17</b>                 | <b>8 and 12 and 16</b>                                                    | <b>48</b>       |
| <b>Limits</b>             |                                                                           |                 |
| 18                        | limit 17 to (english or german)                                           | 48              |
| 19                        | remove duplicates from 18                                                 | 47              |

|                           |                                                 |                                                                                                                       |
|---------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Datenbankname</b>      |                                                 | Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions |
| <b>Suchoberfläche</b>     |                                                 | Ovid                                                                                                                  |
| <b>Datum der Suche</b>    |                                                 | 03.12.2024                                                                                                            |
| <b>Zeitsegment</b>        |                                                 | 1946 to December 02, 2024                                                                                             |
| <b>Suchfilter</b>         |                                                 | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (Wong 2006)                                             |
| <b>#</b>                  | <b>Suchbegriffe</b>                             | <b>Ergebnis</b>                                                                                                       |
| <b>Disease terms</b>      |                                                 |                                                                                                                       |
| 1                         | exp Multiple Myeloma/                           | 50080                                                                                                                 |
| 2                         | exp Plasmacytoma/                               | 8958                                                                                                                  |
| 3                         | (multiple* adj1 myelom*).mp.                    | 64880                                                                                                                 |
| 4                         | ((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.  | 2487                                                                                                                  |
| 5                         | myelomatos#.mp.                                 | 785                                                                                                                   |
| 6                         | ((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp. | 235                                                                                                                   |
| 7                         | plasm##ytom*.mp.                                | 12332                                                                                                                 |
| <b>8</b>                  | <b>1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7</b>          | <b>74220</b>                                                                                                          |
| <b>Study design terms</b> |                                                 |                                                                                                                       |
| 9                         | placebo.mp.                                     | 262355                                                                                                                |
| 10                        | randomized controlled trial.pt.                 | 627077                                                                                                                |
| 11                        | randomized.mp.                                  | 1104360                                                                                                               |
| <b>12</b>                 | <b>9 or 10 or 11</b>                            | <b>1177986</b>                                                                                                        |
| <b>Intervention terms</b> |                                                 |                                                                                                                       |
| 13                        | Isatuximab.mp.                                  | 305                                                                                                                   |
| 14                        | Sarclisa.mp.                                    | 6                                                                                                                     |
| 15                        | SAR650984.mp.                                   | 12                                                                                                                    |
| <b>16</b>                 | <b>13 or 14 or 15</b>                           | <b>313</b>                                                                                                            |
| <b>Final facet</b>        |                                                 |                                                                                                                       |
| <b>17</b>                 | <b>8 and 12 and 16</b>                          | <b>48</b>                                                                                                             |
| <b>Limits</b>             |                                                 |                                                                                                                       |
| 18                        | limit 17 to (english or german)                 | 48                                                                                                                    |
| 19                        | remove duplicates from 18                       | 47                                                                                                                    |

|                           |                                                              |                 |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>      | EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>     | Ovid                                                         |                 |
| <b>Datum der Suche</b>    | 03.12.2024                                                   |                 |
| <b>Zeitsegment</b>        | October 2024                                                 |                 |
| <b>Suchfilter</b>         | Keine Suchfilter verwendet                                   |                 |
| <b>#</b>                  | <b>Suchbegriffe</b>                                          | <b>Ergebnis</b> |
| <b>Disease terms</b>      |                                                              |                 |
| 1                         | exp Multiple Myeloma/                                        | 2514            |
| 2                         | exp Plasmacytoma/                                            | 86              |
| 3                         | (multiple* adj1 myelom*).mp.                                 | 6599            |
| 4                         | ((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.               | 35              |
| 5                         | myelomatos#.mp.                                              | 36              |
| 6                         | ((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.              | 24              |
| 7                         | plasm##ytom*.mp.                                             | 346             |
| <b>8</b>                  | <b>1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7</b>                       | <b>6738</b>     |
| <b>Intervention terms</b> |                                                              |                 |
| 9                         | Isatuximab.mp.                                               | 218             |
| 10                        | Sarclisa.mp.                                                 | 6               |
| 11                        | SAR650984.mp.                                                | 31              |
| <b>12</b>                 | <b>9 or 10 or 11</b>                                         | <b>218</b>      |
| <b>Final facet</b>        |                                                              |                 |
| <b>13</b>                 | <b>8 and 12</b>                                              | <b>205</b>      |
| <b>Limits</b>             |                                                              |                 |
| 14                        | remove duplicates from 13                                    | 198             |

**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:

|                                                      |                                                                                 |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal                   |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 07.11.2016                                                                      |
| <b>Eingabeoberfläche</b>                             | Standard Search                                                                 |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | linagliptin OR BI 1356                                                          |
| <b>Treffer</b>                                       | 169                                                                             |

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

|                          |                                                                           |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b>   | clinicaltrials.gov                                                        |
| <b>Internetadresse</b>   | <a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a> |
| <b>Datum der Suche</b>   | 03.12.2024                                                                |
| <b>Eingabeoberfläche</b> | Basic search                                                              |
| <b>Suchstrategie</b>     | ISATUXIMAB OR SAR650984 OR "SAR 650984" OR SARCLISA                       |
| <b>Treffer</b>           | 87                                                                        |

|                          |                                                                                                                               |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b>   | EU clinical trials register                                                                                                   |
| <b>Internetadresse</b>   | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a> |
| <b>Datum der Suche</b>   | 03.12.2024                                                                                                                    |
| <b>Eingabeoberfläche</b> | Standard search                                                                                                               |
| <b>Suchstrategie</b>     | ISATUXIMAB OR SAR650984 OR "SAR 650984" OR SARCLISA                                                                           |
| <b>Treffer</b>           | 44                                                                                                                            |

**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**

1. Balitsky A. K., Karkar A., McCurdy A. et al. 2020. *Maintenance therapy in transplant ineligible adults with newly-diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis*. *European journal of haematology* 105 (5), S. 626–634.  
Ausschlussgrund: A8.
2. Paul B., Anwer F., Raza S. et al. 2024. *Comparative Meta-Analysis of Triplet vs. Quadruplet Induction Regimens in Newly Diagnosed, Treatment Naïve, Multiple Myeloma*. *Cancers* 16 (17), S. 2938.  
Ausschlussgrund: A8.
3. Vassilopoulos S., Vassilopoulos A., Kalligeros M. et al. 2022. *Cumulative Incidence and Relative Risk of Infection in Patients With Multiple Myeloma Treated With Anti-CD38 Monoclonal Antibody-Based Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Open forum infectious diseases* 9 (11), S. ofac574.  
Ausschlussgrund: A8.

**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 2021. *A Phase 1b Study of SAR650984 (Isatuximab) in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone for the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: NCT02283775*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02283775>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
2. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Phase II Study of Isatuximab and Cemiplimab in Relapsed or Refractory Natural Killer/T-cell Lymphoid Malignancy : Nick Name - ICING Study: NCT04763616*. Won Seog Kim (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04763616>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
3. ClinicalTrialsGOV 2021. *Isatuximab in Type I Cryoglobulinemia: A Prospective Pilot Study: NCT05114109 / 2021-001992-17*. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05114109>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
4. ClinicalTrialsGOV 2022. *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 Advanced Malignancies: NCT03367819 / 2017-002846-61*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03367819>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
5. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Phase 2 Study of Isatuximab in Combination With Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone Followed by Isatuximab and Lenalidomide Maintenance in Newly Diagnosed Patients With Multiple Myeloma and Severe Renal Impairment (EAE116): NCT05147493*. Hellenic Society of Hematology (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05147493>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A2.
6. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Phase 2 Study of Isatuximab in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in MM Patients Who Received One Prior Line of Therapy Containing Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor: NCT05298683*. Hellenic Society of Hematology (Hrsg.). Verfügbar unter:



<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05298683>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

7. ClinicalTrialsGOV 2022. *An Open-label, Dose-escalation and Multi-center Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of SAR650984 (Isatuximab) in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: NCT02514668*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02514668>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
8. ClinicalTrialsGOV 2022. *GEM21menos65. A Phase III Trial for NDMM Patients Who Are Candidates for ASCT Comparing Extended VRD Plus Early Rescue Intervention vs Isatuximab-VRD vs Isatuximab-V-Iberdomide-D: NCT05558319*. PETHEMA Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05558319>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
9. ClinicalTrialsGOV 2022. *Multicenter Open Label Phase 3 Study of Isatuximab Plus Lenalidomide and Dexamethasone With/Without Bortezomib in the Treatment of Newly Diagnosed Non Frail Transplant Ineligible Multiple Myeloma Elderly Patients (= 65; < 80 Years): NCT04751877*. Poitiers University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04751877>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A3.
10. ClinicalTrialsGOV 2022. *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 (T-ALL) or T-lymphoblastic Lymphoma (T-LBL): NCT02999633 / 2016-002739-14*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02999633>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
11. ClinicalTrialsGOV 2022. *Randomized Prospective Trial Evaluating the Efficacy of the antiCD38 Monoclonal Antibody Isatuximab in the Treatment of PCRA by Major ABO Mismatch After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: NCT05559827*. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05559827>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
12. ClinicalTrialsGOV 2022. *Safety of Rapid-Infusion Isatuximab in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: NCT04802031*. Thomas Martin, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04802031>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
13. ClinicalTrialsGOV 2023. *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 Advanced Malignancies: NCT03637764 / 2018-000390-67*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03637764>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A2.
14. ClinicalTrialsGOV 2023. *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: NCT03769181 / 2018-002442-37.* Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03769181>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

15. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Phase 1b Study of SAR650984 (Anti-CD38 mAb) in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: NCT01749969.* Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01749969>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

16. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Phase 1b/2 Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of Isatuximab (SAR650984) in Patients Awaiting Kidney Transplantation: NCT04294459 / 2019-004154-28.* Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04294459>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

17. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Phase 3 Randomized, Open-label, Multicenter Study Comparing Isatuximab (SAR650984) in Combination With Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone Versus Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone in Patients With Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: NCT02990338 / 2016-003097-41.* Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02990338>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

18. ClinicalTrialsGOV 2023. *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 Cancer (Morpheus-CRC): NCT03555149 / 2017-004566-99.* Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03555149>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

19. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Phase II Study of Once Weekly Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone, and Isatuximab in Newly Diagnosed, Transplant-Eligible Multiple Myeloma: NCT04430894.* Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04430894>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

20. ClinicalTrialsGOV 2023. *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 Diagnosed Multiple Myeloma: NCT03617731.* University of Heidelberg Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03617731>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

21. ClinicalTrialsGOV 2023. *An Open, Randomised, Controlled, Phase II Trial of CellProtect in Combination With Isatuximab Antibody Versus Isatuximab Antibody Alone as Maintenance Treatment in Patients With Multiple Myeloma Undergoing High Dose Treatment: NCT04558931.* Karolinska Institutet (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04558931>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

22. ClinicalTrialsGOV 2023. *An Open-label, Multi-center Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Preliminary Efficacy of Isatuximab in Chinese Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: NCT03733717*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03733717>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
23. ClinicalTrialsGOV 2023. *Isatuximab and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Relapsed Multiple Myeloma Patients (Isabel Study): NCT04965155*. EMN Trial Office S.r.l. Impresa Sociale (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04965155>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
24. ClinicalTrialsGOV 2023. *Isatuximab in Combination With Bortezomib and Lenalidomide With Minimal Dexamethasone in Transplant-ineligible Multiple Myeloma: NCT04939844*. Oslo University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04939844>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A2.
25. ClinicalTrialsGOV 2023. *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: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04287855>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
26. ClinicalTrialsGOV 2023. *Phase II Trial for Newly Diagnosed Low-risk Multiple Myeloma Patients Comparing 6 Cycles of Isatuximab With Lenalidomide/Bortezomib/Dexamethasone (I-VRD) Compared to 3 Cycles of I-VRD Followed by One Cycle of High-dose Therapy and Both Arms Followed by Maintenance Therapy With I-R: NCT05665140 / 2022-500453-16*. University Hospital Schleswig Holstein Campus Lübeck (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05665140>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
27. ClinicalTrialsGOV 2023. *Phase III Study of Isatuximab-Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone (Isa-KRd) Versus Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone (KRd) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Eligible for Autologous Stem Cell Transplantation (IsKia TRIAL: NCT04483739*. European Myeloma Network B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04483739>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
28. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Dose Escalation, Safety, Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Preliminary Efficacy Study of SAR650984 (Isatuximab) Administered Intravenously in Combination With Bortezomib - Based Regimens in Adult Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Non Eligible for Transplantation or No Intent for Immediate Transplantation: NCT02513186 / 2014-001251-23*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02513186>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A2.
29. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Multi-ARM Phase Ib Study of SAR650984 (Isatuximab, an Anti-CD38 mAb) in Combination With Standard Carfilzomib, and High-dose Weekly Carfilzomib and Dexamethasone for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple*

*Myeloma: NCT02332850*. Thomas Martin, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02332850>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.

30. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Multicenter, Open-label, Non-randomized, Phase 1b/2 Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Subcutaneous Isatuximab in Adults With Warm Autoimmune Hemolytic Anemia: NCT04661033 / 2020-003880-24*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04661033>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

31. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Multi-center, Open-label, Phase 1b Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Subcutaneous and Intravenous Isatuximab (SAR650984) in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone, in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): NCT04045795 / 2018-001996-19*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04045795>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

32. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Multicenter, Single-arm Phase II Study to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of Isatuximab in Adult Patients With Cytologic or Molecular Relapsed/Refractory CD38 Positive T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL-Isatuximab): NCT06648889 / 2023-507899-47*. Goethe University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06648889>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

33. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Multisite, Phase II Study of Bortezomib, Isatuximab, Cyclophosphamide and Dexamethasone (VICD) Induction in Transplant-Eligible Multiple Myeloma Patients: NCT04240054*. Medical College of Wisconsin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04240054>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

34. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Multisite, Phase II Study of Isatuximab, Pomalidomide, Elotuzumab and Dexamethasone in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: NCT04835129*. Medical College of Wisconsin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04835129>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

35. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase 1/2 Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Isatuximab in Combination With Cemiplimab in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: NCT03194867 / 2017-001431-39*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03194867>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

36. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase 1/2, Multicenter, Open-label, Study to Determine the Recommended Dose and Regimen, and Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of CC-92480 in Combination With Standard Treatments in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) and Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): NCT03989414 / 2023-505219-19*. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03989414>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

37. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase 1a/1b Dose-Escalation and Expansion Trial of TTI-622 in Patients With Advanced Hematologic Malignancies, Including Lymphoma, Leukemia, and Multiple Myeloma: NCT03530683*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03530683>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
38. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase 2 Multi-Center, Open Label Study of Isatuximab Added to Standard CyBorD Induction and Lenalidomide Maintenance Treatments in Newly Diagnosed, Transplant Eligible Multiple Myeloma: NCT04786028*. Canadian Myeloma Research Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04786028>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
39. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase 2 Study of Venetoclax in Combination With Isatuximab and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients With t(11;14): NCT06115135*. Oncotherapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06115135>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
40. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase 2, Open Label, Multicenter, Single-stage Study to Evaluate the Efficacy of Isatuximab Plus Pomalidomide and Dexamethasone (IPd), in Patients With AL Amyloidosis Not in VGPR or Better After Any Previous Therapy: NCT05066607*. Intergroupe francophone du myelome (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05066607>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
41. ClinicalTrialsGOV 2024. *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 Smoldering Multiple Myeloma: NCT04270409 / 2019-003139-47*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04270409>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
42. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase I/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: NCT01084252 / 2013-001418-13*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01084252>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A2.
43. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase I/II Study of Isatuximab (Anti-CD38 mAb) Administered as a Single Agent in Japanese Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: NCT02812706*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02812706>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
44. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase I/II Trial of Isatuximab, Bendamustine, and Prednisone in Refractory Multiple Myeloma: NCT04083898*. Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04083898>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.

45. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase I/II, Randomized, Open-label Platform Study Utilizing a Master Protocol to Study Belantamab Mafodotin (GSK2857916) as Monotherapy and in Combination With Anti-Cancer Treatments in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) - DREAMM 5: NCT04126200*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04126200>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
46. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase Ib Study of Isatuximab, Velcade, and Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma and Severe KIDNEY Disease: NCT04912427*. Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04912427>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A2.
47. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase Ib Study of TGFbi NK Cells and Isatuximab for Myeloma Relapsed/Refractory to BCMA Targeting Therapy: NCT06203912*. Elvira Umyarova (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06203912>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
48. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase II Study of ISABELA: Isatuximab, Belantamab Mafodotin, Pomalidomide, and Dexamethasone in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: NCT05922501*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05922501>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
49. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase II Study of Isatuximab (SAR650984) (NSC-795145) for Patients With Previously Treated AL Amyloidosis: NCT03499808*. SWOG Cancer Research Network (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03499808>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
50. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Pilot Study of Isatuximab in Addition to Standard Therapy for Desensitization or Antibody-mediated Rejection in Lung Transplant Recipients: NCT05862766*. NYU Langone Health (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05862766>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
51. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Pilot Trial Using Isatuximab to Overcome Platelet Transfusion Refractoriness in Human Leukocyte Antigen Allo-Immunized Patients: NCT05284032*. Firas El Chaer, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05284032>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
52. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Prospective, Non-interventional, Multinational, Observational Study With Isatuximab in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): NCT04458831*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04458831>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
53. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Randomized Phase III Non-inferiority Trial Assessing Lenalidomide, Bortezomib and Dexamethasone Induction Therapy With Either Intravenous or Subcutaneous Isatuximab in Transplant-eligible Patients With Newly*

*Diagnosed Multiple Myeloma: NCT05804032.* University of Heidelberg Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05804032>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

54. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Randomized Phase III Trial Assessing Iberdomide Versus Iberdomide Plus Isatuximab Maintenance Therapy Post Autologous Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma: NCT06216158.* University of Heidelberg Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06216158>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

55. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Randomized, Phase 2, Open Label Study Evaluating Subcutaneous Administration of Isatuximab in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone in Adult Participants With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): NCT05704049 / 2023-508870-27.* Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05704049>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

56. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Randomized, Phase 3, Open Label Study Evaluating Subcutaneous Versus Intravenous Administration of Isatuximab in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): NCT05405166 / 2021-002485-41.* Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05405166>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

57. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Single Arm, Multicenter, Phase II, Open-Label Trial to Evaluate Efficacy of Isatuximab in Patients With Monoclonal Gammopathy of Renal Significance: NCT04614558.* Columbia University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04614558>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

58. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Single Arm, Response-adapted, Open Label Study of Iberdomide, Weekly Bortezomib and Dexamethasone (IberBd) With Isatuximab Added on Demand for Transplant-ineligible, Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients: the BOREALIS Trial: NCT05272826.* Canadian Myeloma Research Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05272826>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A2.

59. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Single-Arm Phase II Study of Isatuximab With Carfilzomib and Pomalidomide in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: NCT04850599.* OHSU Knight Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04850599>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

60. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Single-arm, Open-label, Phase 2 Study Evaluating Subcutaneous Administration of Isatuximab, Administered by an On Body Delivery System, in Combination With Weekly Carfilzomib and Dexamethasone in Adult Participants With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): NCT06356571.* Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06356571>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

61. ClinicalTrialsGOV 2024. *Allogeneic Stem Cell Transplantation vs. Conventional Therapy as Salvage Therapy for Relapsed / Progressive Patients With Multiple Myeloma After First-line Therapy: NCT05675319*. Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05675319>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
62. ClinicalTrialsGOV 2024. *Clinical and Patient Reported Outcomes for Individuals With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Treated With Isatuximab: Real-World Insights From Patient Reported, Wearable, and Qualitative Data in the Context of Digital Health Coaching: NCT05053607*. Pack Health (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05053607>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
63. ClinicalTrialsGOV 2024. *Clinical Phase II, Multicenter, Open-label Study Evaluating iNduction, Consolidation and Maintenance With Isatuximab (SAR650984), Carfilzomib, LEnalidomide and Dexamethasone (I-KRd) in Primary Diagnosed High-risk Multiple Myeloma paTients: NCT03104842*. Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03104842>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A2.
64. ClinicalTrialsGOV 2024. *Combination Post-transplant Consolidation Therapy With Isatuximab, Lenalidomide, Dexamethasone (IsaRD) in Multiple Myeloma Patients With Persistent Marrow Minimal Residual Disease (Elimination of MRD After Transplant; E-MAT): NCT05690984*. Medical College of Wisconsin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05690984>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
65. ClinicalTrialsGOV 2024. *Free Regimen of Dexamethasone As Initial Therapy for Advanced Relapsed/refractory Multiple Myeloma: an Open-label Randomized, Non-inferiority, Controlled Trial: NCT06561854 / 2024-510981-18*. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06561854>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
66. ClinicalTrialsGOV 2024. *International, Multi-center, Open-label, Treatment Extension Study in Patients With Multiple Myeloma Who Are Still Benefitting From Isatuximab-based Therapy Following Completion of a Phase 1, 2, or 3 Parental Study: NCT05669989 / 2022-002253-26*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05669989>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A2.
67. ClinicalTrialsGOV 2024. *Isa-CAPED MM: Isatuximab, Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone (Isa-KPd) for Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: NCT04883242*. University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04883242>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
68. ClinicalTrialsGOV 2024. *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 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: NCT05123131*. Cancer Trials Ireland (Hrsg.). Verfügbar unter:



<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05123131>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A3.

69. ClinicalTrialsGOV 2024. *Isatuximab and Bendamustine in Systemic Light Chain Amyloidosis: NCT04943302*. Tufts Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04943302>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

70. ClinicalTrialsGOV 2024. *Isatuximab in Combination With Lenalidomide-Dexamethasone Compared to Lenalidomide-Dexamethasone in Elderly Patients (Aged =70 Years) With Newly Diagnosed Myeloma: a Randomized Phase II Study (SGZ-2019-12650): NCT04891809*. Arbeitsgemeinschaft medikamentöse Tumorthherapie (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04891809>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A2.

71. ClinicalTrialsGOV 2024. *Minimal Residual Disease Adapted Strategy: Frontline Therapy for Patients Eligible for Autologous Stem Cell Transplantation Less Than 66 Years; a Prospective Study: NCT04934475 / 2020-005216-21*. Intergroupe francophone du myelome (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04934475>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

72. ClinicalTrialsGOV 2024. *Multicenter Phase 2 Study of Subcutaneous Isatuximab Plus Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone in the Treatment of Newly Diagnosed Transplant Ineligible Multiple Myeloma: NCT05889221*. Poitiers University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05889221>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A2.

73. ClinicalTrialsGOV 2024. *Open-Label, Phase II Trial of Isatuximab for Patients With Refractory Immune Cytopenias After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: NCT05873205*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05873205>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

74. ClinicalTrialsGOV 2024. *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 Years of Age With Relapsed/Refractory B or T Acute Lymphoblastic Leukemia or Acute Myeloid Leukemia in First or Second Relapse: NCT03860844 / 2018-002697-45*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03860844>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

75. ClinicalTrialsGOV 2024. *Phase 1-2 UMBRELLA Trial Evaluating Isatuximab With or Without Dexamethasone in Combination With Novel Agents Compared to Isatuximab With Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) - Master Protocol: NCT04643002 / 2020-003024-16*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04643002>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

76. ClinicalTrialsGOV 2024. *Phase 1b Study of REGN5458 (Anti-BCMA x Anti-CD3 Bispecific Antibody) Plus Other Cancer Treatments for Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: NCT05137054 / 2023-506247-42*. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.).

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05137054>, abgerufen am: 03.12.2024.

Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05137054>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

77. ClinicalTrialsGOV 2024. *Phase 2 Study of Isatuximab Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Highly Toxicity-vulnerable Subjects With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: NCT05145400*. UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05145400>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A2.

78. ClinicalTrialsGOV 2024. *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, MD (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04653246>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

79. ClinicalTrialsGOV 2024. *Phase II Trial of Isatuximab (SAR650984) with or Without Lenalidomide in Patients with High Risk Smoldering Multiple Myeloma (ISAMAR): NCT02960555*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02960555>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

80. ClinicalTrialsGOV 2024. *Post-Autologous Transplant Maintenance with Isatuximab and Lenalidomide in Minimal Residual Disease Positive Multiple Myeloma: NCT05344833*. University of Illinois at Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05344833>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

81. ClinicalTrialsGOV 2024. *Post-Transplant Maintenance Therapy With Isatuximab Plus Lenalidomide for High-Risk Multiple Myeloma Patients: NCT05776979*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05776979>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

82. ClinicalTrialsGOV 2024. *Randomized Phase 2 Trial of Isatuximab During Autologous Stem Cell Collection and Transplantation Period in Patients With Multiple Myeloma, Relapsed Hodgkin's and Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT05346809*. Divaya Bhutani (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05346809>, abgerufen am:

03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

83. ClinicalTrialsGOV 2024. *Randomized, Open Label, Multicenter Study Assessing The Clinical Benefit Of Isatuximab Combined With Carfilzomib (Kymprolis®) And Dexamethasone Versus Carfilzomib With Dexamethasone In Patients With Relapse And/Or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With 1 to 3 Prior Lines: NCT03275285 / 2017-001940-37*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03275285>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

84. ClinicalTrialsGOV 2024. *Slow-Go Strategy for High Risk AL Amyloidosis: Isatuximab for Upfront Therapy: NCT04754945*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04754945>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

85. ClinicalTrialsGOV 2024. *Study of Isatuximab Plus Pomalidomide and Dexamethasone in Highly Toxicity-vulnerable Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: NCT05911321*. UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05911321>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

86. ClinicalTrialsGOV 2024. *Use of Isatuximab, Dexamethasone and Lenalidomide in a Go-Slow Fashion for Ultra-Frail Patients With Multiple Myeloma: A Phase 2 Multicenter Study: NCT06517017*. University of Utah (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06517017>, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A2.

87. EU-CTR 00.00.0000. *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*. University Medical Center Hamburg-Eppendorf (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-000432-17](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000432-17), abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A2.

88. EU-CTR 00.00.0000. *A multicenter, open-label, non-randomized, Phase 1b/2 study to evaluate the safety, pharmacokinetics, and efficacy of subcutaneous isatuximab in adults with warm autoimmune hemolytic anemia: 2020-003880-24*. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-003880-24](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003880-24), abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

89. EU-CTR 00.00.0000. *A Phase 1/2 Open-label Study to Investigate the Safety and Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Immunogenicity of Modakafusp Alfa (TAK-573) as a Single Agent in Patients With Relapsed Refr(...): 2021-006038-37*. Takeda Development Center Americas, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2021-006038-37](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006038-37), abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

90. EU-CTR 00.00.0000. *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*. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-000390-67](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000390-67), abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A2.

91. EU-CTR 00.00.0000. *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*. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-002846-61](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002846-61), abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

92. EU-CTR 00.00.0000. *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.* Sanofi-aventis recherche & developpement (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-002442-37](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002442-37), abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
93. EU-CTR 00.00.0000. *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.* Sanofi-aventis recherche & developpement (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-001431-39](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001431-39), abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
94. EU-CTR 00.00.0000. *A Phase 1b/2 study to evaluate the safety, pharmacokinetics, and preliminary efficacy of isatuximab (SAR650984) in patients awaiting kidney transplantation: 2019-004154-28.* Sanofi-aventis recherche & developpement (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-004154-28](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004154-28), abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
95. EU-CTR 00.00.0000. *A Phase 2 study of durcabbitagene autoleucel, B-cell maturation Antigen (BCMA)-directed CAR-T Cells in adult participants with relapsed and refractory multiple myeloma: 2021-003747-22.* Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2021-003747-22](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003747-22), abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
96. EU-CTR 00.00.0000. *A Phase 2 Study of Isatuximab in combination with Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone followed by isatuximab and lenalidomide maintenance in Newly Diagnosed Patients with Multiple Myeloma(...): 2021-004895-32.* Hellenic Society of Hematology (EAE) (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2021-004895-32](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004895-32), abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A2.
97. EU-CTR 00.00.0000. *A Phase 2 Study of Isatuximab in combination with Pomalidomide and Dexamethasone in MM Patients who received one prior line of therapy containing Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor: 2021-004917-38.* Hellenic Society of Hematology (EAE) (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2021-004917-38](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004917-38), abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
98. EU-CTR 00.00.0000. *A phase 2, open label, multisite, single-stage study to evaluate the efficacy of isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone (IPd), in patients with AL amyloidosis not in VGPR or better after an(...): 2020-004333-20.* Intergroupe Francophone du Myélome (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-004333-20](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004333-20), abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
99. EU-CTR 00.00.0000. *A Phase 2, single arm, open label, multicenter study to assess minimal residual disease after isatuximab in combination with bortezomib and*

*lenalidomide with minimal dexamethasone in patients with (...): 2020-004425-23.* Oslo University Hospital, Department of Hematology (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-004425-23](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004425-23), abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A2.

100. EU-CTR 00.00.0000. *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.*

Karyopharm Therapeutics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-003094-18](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003094-18), abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

101. EU-CTR 00.00.0000. *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.*

Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-003139-47](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003139-47), abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

102. EU-CTR 00.00.0000. *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.*

Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-003097-41](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003097-41), abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

103. EU-CTR 00.00.0000. *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.* Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-001418-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001418-13), abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A2.

104. EU-CTR 00.00.0000. *A Phase I/II, Randomized, Open-label Platform Study Utilizing a Master Protocol to Study GSK2857916 as Monotherapy and in Combination with Anti-Cancer Treatments in Participants with Relapsed/Refr(...): 2019-001138-32.*

GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-001138-32](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001138-32), abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

105. EU-CTR 00.00.0000. *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.* F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr->

search/search?query=eudract\_number:2017-004634-28, abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

106. EU-CTR 00.00.0000. *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.* F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-004566-99](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004566-99), abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

107. EU-CTR 00.00.0000. *A randomized phase III non-inferiority trial assessing lenalidomide, bortezomib and dexamethasone induction therapy with either intravenous or subcutaneous isatuximab in transplant-eligible patient(...): 2022-000996-38.* Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Medical Faculty represented by Universitätsklinikum Heidelberg (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2022-000996-38](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000996-38), abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

108. EU-CTR 00.00.0000. *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.* Ruprecht-Karls-University Heidelberg, Medical Faculty, represented by University Hospital Heidelberg (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-004768-37](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004768-37), abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

109. EU-CTR 00.00.0000. *A randomized, Phase 2, open label study evaluating subcutaneous administration of isatuximab in combination with carfilzomib and dexamethasone in adult participants with relapsed and/or refractory (...): 2022-002767-30.* Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2022-002767-30](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002767-30), abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

110. EU-CTR 00.00.0000. *A randomized, Phase 3, open label study evaluating subcutaneous versus intravenous administration of isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone in adult patients with relapsed an(...): 2021-002485-41.* Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2021-002485-41](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002485-41), abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

111. EU-CTR 00.00.0000. *An open, randomised, controlled phase II trial of CellProtect in combination with Isatuximab antibody versus Isatuximab antibody alone as maintenance treatment in patients with Multiple Myeloma und(...): 2020-000994-26.* Karolinska Institutet (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-000994-26](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000994-26), abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

112. EU-CTR 00.00.0000. *An Open-Label, Multicenter, Phase 1/2 Trial of GEN3014 (HexaBody®-CD38) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma and Other Hematologic Malignancies: 2020-003781-40.* Genmab A/S (Hrsg.). Verfügbar unter:

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-003781-40](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003781-40), abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

113. EU-CTR 00.00.0000. *GEM21menos65. A Phase III trial for NDMM patients who are candidates for ASCT comparing Extended VRD plus Early Rescue Intervention vs Isatuximab-VRD vs Isatuximab-V-Iberdomide-D: 2021-004130-11*. FUNDACION PETHEMA (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2021-004130-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004130-11), abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

114. EU-CTR 00.00.0000. *International, multi-center, open-label, treatment extension study in patients with multiple myeloma who are still benefitting from isatuximab-based therapy following completion of a Phase 1, 2, or(...): 2022-002253-26*. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2022-002253-26](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002253-26), abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A2.

115. EU-CTR 00.00.0000. *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*. Cancer Trials Ireland (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-000946-32](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000946-32), abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

116. EU-CTR 00.00.0000. *ISATUXIMAB AND AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR RELAPSED MULTIPLE MYELOMA PATIENTS (Isabel Study): 2020-004513-13*. EMN RESEARCH ITALY IMPRESA SOCIALE S.R.L. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-004513-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004513-13), abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

117. EU-CTR 00.00.0000. *Isatuximab in combination with Lenalidomide-Dexamethasone compared to Lenalidomide-Dexamethasone in elderly patients (aged  $\geq 70$  years) with newly diagnosed myeloma: a randomized phase II study (SGZ-(...): 2020-004972-17*. AGMT gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-004972-17](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004972-17), abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A2.

118. EU-CTR 00.00.0000. *Isatuximab in type I cryoglobulinaemia: A prospective pilot study / ICE STUDY: 2021-001992-17*. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris / DRCI (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2021-001992-17](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001992-17), abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

119. EU-CTR 00.00.0000. *MINimal residual Disease Adapted Strategy: frontline therapy for patients eligible for autologous stem cell transplantation less than 66 years; a prospective study from the French cooperative group(...): 2020-005216-21*. Intergroupe Francophone du Myélome (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-005216-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005216-21), abgerufen am: 03.12.2024.

Ausschlussgrund: A1.

120. EU-CTR 00.00.0000. *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: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-001027-12](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001027-12), abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
121. EU-CTR 00.00.0000. *Multicenter Open label Phase 3 study of Isatuximab plus Lenalidomide and Dexamethasone with/without Bortezomib in the Treatment of Newly diagnosed Non Frail transplant Ineligible Multiple Myeloma e(...): 2020-004602-59*. CHU DE POITIERS (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-004602-59](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004602-59), abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A3.
122. EU-CTR 00.00.0000. *Multicenter phase 2 study of subcutaneous isatuximab plus bortezomib, lenalidomide and dexamethasone in the treatment of newly diagnosed transplant ineligible multiple myeloma: 2022-002602-24*. CHU DE POITIERS (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2022-002602-24](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002602-24), abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A2.
123. EU-CTR 00.00.0000. *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*. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-002697-45](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002697-45), abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
124. EU-CTR 00.00.0000. *Phase 1-2 UMBRELLA trial evaluating isatuximab with or without dexamethasone in combination with novel agents in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) - Master protocol: 2020-003024-16*. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-003024-16](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003024-16), abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
125. EU-CTR 00.00.0000. *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*. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-002739-14](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002739-14), abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
126. EU-CTR 00.00.0000. *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*. Stichting European Myeloma Network - EMN (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-004844-32](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004844-32), abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.



127. EU-CTR 00.00.0000. *Randomized prospective trial evaluating the efficacy of the antiCD38 monoclonal antibody isatuximab in the treatment of PCRA by major ABO mismatch after allogeneic hematopoietic stem cell transplan(...): 2021-000932-70.* ASSISTANCE PUBLIQUE -HOPITAUX DE PARIS (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2021-000932-70](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000932-70), abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
128. EU-CTR 00.00.0000. *Randomized, Open Label, Multicenter Study Assessing The Clinical Benefit Of Isatuximab Combined With Carfilzomib (Kyprolis®) And Dexamethasone Versus Carfilzomib With Dexamethasone In Patients Wit(...): 2017-001940-37.* Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-001940-37](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001940-37), abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
129. EU-CTR 00.00.0000. *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.* University of Leeds (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-001258-25](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001258-25), abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.

#### **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 4-105 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 4-105 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-105 (Anhang): Studiendesign und -methodik für IMROZ-Studie (Studiennummer: EFC12522)

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum                           | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienziel</b> |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>2 b</b>         | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | <p><u>Primäres Studienziel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Das primäre Ziel der Studie ist der Nachweis des Nutzens von Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason hinsichtlich der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Progression-Free Survival, PFS) im Vergleich zu Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason bei Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom (NDMM), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) in Frage kommen.</li> </ul> <p><u>Sekundäre Studienziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bewertung der Rate der kompletten Remission (Complete Response, CR) gemäß den Kriterien der Internationalen Myelom-Arbeitsgruppe (International Myeloma Working Group, IMWG).</li> <li>Bewertung der Negativitätsrate der minimalen Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD) bei Patienten mit CR.</li> <li>Bewertung der Rate von Patienten mit sehr guter partiellen Remission (Very Good Partial Response, VGPR) oder besser, gemäß den IMWG-Kriterien.</li> <li>Bewertung des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS).</li> </ul> <p><u>Weitere sekundäre Studienziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bewertung der Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR) gemäß den IMWG-Kriterien.</li> <li>Bewertung der Zeit bis zur Progression (Time to Progression, TTP) insgesamt und nach MRD-Status.</li> <li>Bewertung des PFS nach MRD-Status.</li> <li>Bewertung der Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) insgesamt und nach MRD-Status.</li> <li>Bewertung der Zeit bis zum ersten Ansprechen (Time to First Response, TT1R).</li> <li>Bewertung der Zeit bis zum besten Ansprechen (Time to Best Response, TTBR).</li> <li>Bewertung des progressionsfreien Überlebens nach der nächsten Therapielinie (Progression Free Survival on Next Line of Therapy, PFS2).</li> <li>Bewertung der Rate der anhaltenden MRD-Negativität <math>\geq 12</math> Monate.</li> <li>Bewertung der Sicherheit.</li> <li>Bestimmung des pharmakokinetischen (PK) Profils von Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (nur Isa-VRd-Arm).</li> <li>Bewertung der Immunogenität von Isatuximab bei Patienten, die Isatuximab erhalten (Isa-VRd).</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                            | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Bewertung der krankheitsspezifischen und generischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health-Related Quality of Life; HRQoL), krankheits- und behandlungsbedingte Symptome, Nutzen für den Gesundheitszustand und Gesundheitsstatus.</li> </ul> <p><u>Explorative Studienziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Untersuchung der Beziehung zwischen genetischen Immunfaktoren und Wirksamkeitsendpunkten.</li> <li>Untersuchung der Beziehungen zwischen PK und Pharmakodynamik (PDy).</li> <li>Untersuchung des Zusammenhangs zwischen zytogenetischen Anomalien, die nicht Teil des Revised International Staging System (R-ISS) sind, einschließlich, aber nicht beschränkt auf gain(1q), und Wirksamkeitsendpunkte.</li> <li>Erforschung neuer Methoden zur Messung von M-Protein im Serum, wie z. B. die Massenspektrometrie.</li> <li>Untersuchung des Ansprechens von MRD-negativen Patienten mit positiver Bildgebung gemäß den IMWG-Kriterien.</li> </ul> <p><u>Crossover Ziele (für Patienten, die vom VRd-Arm zum Isa-Rd-Arm wechseln):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bewertung der ORR gemäß den IMWG-Kriterien.</li> <li>Bewertung der DOR.</li> <li>Bewertung der Sicherheit.</li> <li>Bewertung der Immunogenität von Isatuximab bei Patienten, die Isatuximab erhalten.</li> </ul> |
| <b>Methoden</b>   |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>3</b>          | Studiendesign                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>3a</b>         | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | <p>Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte, offene, multizentrische, internationale, parallele, zweiarmige Phase-III-Studie zur Bewertung des klinischen Nutzens von Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (Isa-VRd) im Vergleich zu Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRd) bei Patienten mit NDMM, die für eine SZT nicht in Frage kommen.</p> <p>Nach Bestätigung der Einschlusskriterien wurden die Studienteilnehmer zufällig in einem Zuteilungsverhältnis von 3:2 dem Isa-VRd (experimenteller Arm) oder dem VRd (Kontrollarm) zugeordnet. Die Zuteilung der Behandlung erfolgte mithilfe eines Interactive Response Technology (IRT) Systems.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Land (Nicht-China vs. China), Alter (&lt; 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre) und R-ISS (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert (nicht schlüssiger Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), es sei denn, das Stadium konnte nur anhand der Serumwerte Laktatdehydrogenase (LDH), Albumin und β2 Mikroglobulin bestimmt werden)). Die Patienten wurden behandelt bis zur Progression der Erkrankung, dem Auftreten eines nicht</p>                                                                                                                                                                                    |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                      | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                       | tolerierbaren UE oder bis zur Entscheidung des Patienten, aus der Studie auszuschneiden, was auch immer zuerst eintrat.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>3b</b>         | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p>Es gab 7 Änderungen des Protokolls. Relevante Änderungen aus den Amendments nach Studienbeginn lauteten wie folgt:</p> <p>Amendment Nr. 1 (18.09.2017)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine relevanten Änderungen</li> </ul> <p>Amendment Nr. 2 (12.03.2018):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Klarstellung, dass einige sekundäre Endpunkte auf der Grundlage des MRD-Status analysiert werden.</li> <li>Aufnahme der Tag 15 Verabreichung von Dexamethason im VRd-Arm.</li> <li>Berücksichtigung des Spiegels der freien Leichtketten im Serum (sFLC) als mögliches Kriterium für das Ansprechen.</li> </ul> <p>Amendment Nr. 3 (02.07.2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine relevanten Änderungen</li> </ul> <p>Amendment Nr. 4 (04.06.2020):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Zensierungsregeln für die Analyse des PFS wurden nach Interaktion mit den Gesundheitsbehörden geändert. Die Definition des PFS2 wurde entsprechend dieser Änderung aktualisiert.</li> <li>Die zuvor fehlende Verabreichung von Dexamethason an den Tagen 8 und 22 für alle Zyklen (ab Zyklus 2) im Crossover-Arm wurde hinzugefügt.</li> </ul> <p>Amendment Nr. 5 (17.11.2021):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die sekundären Endpunkte wurden geändert, um die aktuellen Prioritäten der Behandlung von Patienten mit NDMM widerzuspiegeln.</li> <li>Ein neuer explorativer Endpunkt wurde hinzugefügt: Massenspektrometrie.</li> <li>Eine neue Interimsanalyse bei einem Informationsanteil von 75 % wurde hinzugefügt, um die lange Dauer der Studie zu berücksichtigen.</li> </ul> <p>Amendment Nr. 6 (10.06.2022):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Auf Ersuchen der Gesundheitsbehörden wurden nicht bindende Futility-Kriterien für die ersten beiden Interimsanalysen des Gesamtüberlebens hinzugefügt.</li> <li>Der Zeitpunkt der finalen Analyse des OS wurde überarbeitet und basiert nun auf einer Reihe gezielter Ereignisse anstelle der Kalenderzeit.</li> </ul> <p>Amendment Nr. 7 (28.09.2023):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Eine 3. PFS-Zwischenanalyse bei einem Informationsanteil von 85 % wurde hinzugefügt, um die lange Dauer der Studie zu berücksichtigen.</li> </ul> |
| <b>4</b>          | Probanden / Patienten                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                   | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4a                | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p>Einschlusskriterien der Hauptstudie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Multiples Myelom nach den Kriterien der IMWG.</li> <li>2) Nachweis einer messbaren Erkrankung: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ M-Protein im Serum <math>\geq 1,0</math> g/dL, gemessen mittels Serumprotein Immunelektrophorese, und/oder</li> <li>○ M-Protein im Urin <math>\geq 200</math> mg/24 Stunden, gemessen mittels Urinprotein Immunelektrophorese, und/oder</li> <li>○ Multiples Myelom mit sFLC ohne messbares M-Protein im Serum oder Urin gemäß den vorherigen Kriterien (Serum-Immunglobulin freie Leichtkette) <math>\geq 10</math> mg/dL und abnormales Serum-Immunglobulin kappa lambda freies Leichtketten-Verhältnis <math>&lt; 0,26</math> oder <math>&gt; 1,65</math>.</li> </ul> </li> <li>3) Patienten, die neu diagnostiziert wurden und für eine Hochdosis-Chemotherapie nicht in Frage kommen, weil sie <math>\geq 65</math> Jahre alt sind oder <math>&lt; 65</math> Jahre alt sind und wichtige Komorbiditäten aufweisen, die sich negativ auf die Verträglichkeit einer Hochdosis-Chemotherapie mit SZT auswirken könnten.</li> <li>4) Der Patient hat vor der Durchführung jeglicher studienbezogener Verfahren, die nicht Teil der normalen medizinischen Versorgung sind, eine freiwillige, schriftliche Einwilligung nach Aufklärung gegeben, wobei der Patient seine Einwilligung jederzeit widerrufen kann, ohne dass seine medizinische Versorgung beeinträchtigt wird.</li> </ol> <p>Spezifische Einschlusskriterien für den Crossover-Arm:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Patient mit bestätigter Krankheitsprogression im VRd-Kontrollarm vor dem Crossover.</li> <li>2) Der Patient hat keine andere(n) systemische(n) Krebstherapie(n) außer der im VRd-Arm erhalten.</li> </ol> <p>Ausschlusskriterien der Hauptstudie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Jünger als 18 Jahre (oder das gesetzliche Volljährigkeitsalter des Landes, wenn das gesetzliche Alter <math>&gt; 18</math> Jahre) und älter als 80 Jahre.</li> <li>2) Diagnose einer peripheren Neuropathie Grad <math>&gt; 1</math> oder Grad 1 mit Schmerzen.</li> <li>3) Diagnose einer Amyloidose, einer monoklonalen Gammopathie von unbestimmter Signifikanz oder schwelendes multiples Myelom (multiples Myelom mit fehlender Organ- oder Gewebebeeinträchtigung und Organschäden).</li> <li>4) Diagnose der Waldenström-Krankheit oder anderer Erkrankungen, bei denen Immunglobulin M (IgM) M-Protein vorhanden ist, bei gleichzeitigem Fehlen einer klonalen Plasmazellinfiltration mit lytischen Knochenläsionen.</li> <li>5) Vorherige oder aktuelle systemische Therapie oder SZT für das Multiple Myelom, mit Ausnahme einer Notfallbehandlung mit einer Kurzzeittherapie (Äquivalent</li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>von Dexamethason 40 mg/Tag für 4 Tage) von Corticosteroiden, wenn diese innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung abgeschlossen wurde.</p> <p>6) Begleitend auftretende Plasmazelleukämie.</p> <p>7) Jeder größere Eingriff innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung: Plasmapherese, größere chirurgische Eingriffe (Kyphoplastie gilt nicht als größeres Verfahren), Strahlentherapie (außer bei palliativer Absicht).</p> <p>8) Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) &gt; 2.</p> <p>9) Hämoglobin &lt; 8 g/dL.</p> <p>10) Thrombozyten &lt; <math>70 \times 10^9/L</math>, wenn &lt; 50 % der kernhaltigen Zellen des Knochenmarks (Bone Marrow, BM) Plasmazellen sind und <math>\leq 30 \times 10^9/L</math>, wenn <math>\geq 50</math> % der kernhaltigen Zellen im Knochenmark Plasmazellen sind. Thrombozytentransfusionen sind innerhalb von 3 Tagen vor der hämatologischen Screening-Untersuchung nicht erlaubt.</p> <p>11) Absolute Neutrophilenzahl &lt; <math>1000/\mu L</math> (<math>1 \times 10^9/L</math>). Die Verwendung des Granulozyten Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte Colony-stimulating Factor, G-CSF) ist nicht erlaubt, um diesen Wert zu erreichen.</p> <p>12) Kreatinin-Clearance &lt; <math>30 \text{ mL/min/1,73 m}^2</math> (Modifikation der Diät bei Nierenerkrankungen (Modification of Diet in Renal Disease) MDRD)-Formel).</p> <p>13) Gesamtbilirubin &gt; <math>1,5 \times</math> obere Grenze der Norm (Upper Limit of Normal, ULN), außer bei bekanntem Gilbert Syndrom.</p> <p>14) Korrigiertes Serumkalzium &gt; <math>14 \text{ mg/dL}</math> (<math>&gt; 3,5 \text{ mmol/L}</math>).</p> <p>15) Aspartat-Aminotransferase (AST) und/oder Alanin-Aminotransferase (ALT) &gt; <math>3 \times</math> ULN.</p> <p>16) Überempfindlichkeit (oder Kontraindikation) gegen Dexamethason, Saccharose, Histidin (als Base und Hydrochloridsalz), Bor, Mannitol und Polysorbat 80 oder einen der Bestandteile der Studientherapie, die nicht mit einer Prämedikation mit Steroiden oder H2-Blockern behandelbar ist und die eine weitere Behandlung mit diesen Mitteln verhindern würde.</p> <p>17) Eines der folgenden Ereignisse innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Atrioventrikulärer Block (AV-Block) 2./3. Grades</li> <li>○ Schlecht eingestellter Bluthochdruck</li> <li>○ Myokardinfarkt</li> <li>○ Schwere/instabile Angina pectoris</li> <li>○ Koronare/periphere Arterien-Bypass-Transplantation</li> <li>○ Herzinsuffizienz der New York Heart Association Klasse III oder IV</li> <li>○ Herzrhythmusstörungen Grad <math>\geq 3</math></li> <li>○ Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke.</li> </ul> <p>18) Linksventrikuläre Auswurfraction &lt; 40 %.</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>19) Frühere bösartige Erkrankungen. Adäquat behandeltes Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom der Haut, oder oberflächlicher (pTis, pTa und pT1) Blasenkrebs oder Prostatakrebs mit niedrigem Risiko oder jedes in situ Malignom nach kurativer Therapie sowie jede andere Krebserkrankung, bei der eine zytotoxische Chemotherapie <math>\geq 3</math> Jahre vor der Aufnahme abgeschlossen wurde und bei der der Patient seit <math>\geq 3</math> Jahren krankheitsfrei ist.</p> <p>20) Bekannte Erkrankungen im Zusammenhang mit dem erworbenen Immunschwächesyndrom (Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS) oder bekannte Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-Erkrankung, die eine antivirale Behandlung erfordert, oder aktive Hepatitis A- (definiert als positives HA-Antigen oder positives IgM), B- (definiert als entweder positives HB-Antigen oder positiver Hepatitis-B-Virus-Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA)-Test oberhalb der unteren Nachweisgrenze des Assay) oder C-Infektion (definiert als bekanntes positives Hepatitis-C-Antikörperergebnis oder bekanntes quantitatives Hepatitis C (HCV)-Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid, RNA)-Ergebnis über der unteren Nachweisgrenze des Tests). Die HIV-Serologie beim Screening wird für deutsche Patienten getestet.</p> <p>21) Malabsorptionssyndrom oder eine Erkrankung, die die Absorption von Lenalidomid erheblich beeinträchtigen kann (z. B. erblich bedingte Galaktose-Intoleranz, Lapp-Laktose-Mangel).</p> <p>22) Nicht in der Lage oder nicht bereit, sich einer Thromboseprophylaxe gemäß der lokalen klinischen Praxis zu unterziehen.</p> <p>23) Eine der folgenden Erkrankungen innerhalb von 3 Monaten vor der Randomisierung: behandlungsresistente peptische Ulkuskrankheit, erosive Ösophagitis oder Gastritis, infektiöse oder entzündliche Darmkrankheit, Divertikulitis, Lungenembolie oder ein anderes unkontrolliertes thromboembolisches Ereignis.</p> <p>24) Jeder schwere akute oder chronische medizinische Zustand, der die Fähigkeit des Patienten zur Teilnahme an der Studie, oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen könnte (z. B. systemische Infektionen, es sei denn, es wird eine antiinfektive Therapie durchgeführt), oder die Unfähigkeit des Patienten, die Studienverfahren einzuhalten.</p> <p>25) Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, die beabsichtigen, während der Teilnahme an der Studie schwanger zu werden. Frauen im gebärfähigen Alter (Woman of Childbearing Potential, WOCBP), die nicht bereit sind, eine Schwangerschaft durch die Anwendung von 2 zuverlässigen Verhütungsmethoden <math>\geq 4</math> Wochen vor Beginn der Studienbehandlung, während der Behandlung (einschließlich Dosisunterbrechungen) und für mindestens</p> |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>28 Tage nach Absetzen des Studien-Lenalidomids oder für 3 Monate nach Absetzen der Bortezomib-Behandlung oder 5 Monate nach Absetzen von Isatuximab zu verhindern, je nachdem was zuletzt eintritt, und/oder die nicht bereit oder in der Lage sind, sich vor Beginn der Studienbehandlung auf Schwangerschaft testen zu lassen (2 negative Tests), wöchentlich während der ersten 6 Behandlungswochen, alle 21 Tage während der Induktionszyklen 2–4 und dann alle 28 Tage während der Therapie (oder alle 14 Tage bei unregelmäßigem Menstruationszyklus) und für mindestens 28 Tage nach Absetzen des Studien-Lenalidomids (14 und 28 Tage bei unregelmäßigem Menstruationszyklus), oder monatlich für 3 Monate nach Absetzen der Bortezomib-Behandlung oder 5 Monate nach Absetzen von Isatuximab, je nachdem was zuletzt eintritt.</p> <p>26) Männliche Teilnehmer, die sich weigern, echte Abstinenz zu praktizieren oder ein Kondom bei sexuellem Kontakt mit einer schwangeren Frau oder einer WOCBP zu benutzen, während der Teilnahme an der Studie, während Dosisunterbrechungen und für mindestens 28 Tage nach Absetzen von Lenalidomid aus der Studie oder für 3 Monate nach Absetzen von Bortezomib oder 5 Monate nach Absetzen der Isatuximab-Behandlung, je nachdem was zuletzt eintritt, auch wenn er sich einer erfolgreichen Vasektomie unterzogen hat.</p> <p>Spezifische Ausschlusskriterien für den Crossover-Arm:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Diagnose einer Amyloidose, einer monoklonalen Gammopathie von unbestimmter Bedeutung oder schwelendes multiples Myelom (multiples Myelom ohne Organ- oder Gewebebeeinträchtigungen und Organschäden).</li> <li>2) Diagnose der Waldenström-Krankheit oder anderer Erkrankungen, bei denen IgM-M-Protein vorhanden ist, bei gleichzeitigem Fehlen einer klonalen Plasmazellinfiltration mit lytischen Knochenläsionen.</li> <li>3) Begleitende Plasmazelleukämie.</li> <li>4) Jeder größere Eingriff innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung: Plasmapherese, größere chirurgische Eingriffe (Kyphoplastie gilt nicht als größerer Eingriff), Strahlentherapie (außer bei palliativer Absicht).</li> <li>5) ECOG-PS &gt; 2.</li> <li>6) Hämoglobin &lt; 8 g/dL.</li> <li>7) Thrombozyten &lt; <math>50 \times 10^9/L</math>, wenn &lt; 50 % der kernhaltigen Zellen im Knochenmark Plasmazellen sind, und <math>\leq 30 \times 10^9/L</math>, wenn <math>\geq 50</math> % der kernhaltigen BM-Zellen Plasmazellen sind. Thrombozytentransfusion ist innerhalb von 3 Tagen vor der hämatologischen Screening-Untersuchung nicht erlaubt.</li> <li>8) Absolute Neutrophilenzahl &lt; <math>1000/\mu L</math> (<math>1 \times 10^9/L</math>). Die Verwendung von G-CSF ist nicht zulässig, um diesen Wert zu erreichen.</li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>9) Kreatinin-Clearance &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (MDRD-Formel).</p> <p>10) Gesamtbilirubin &gt; 1,5 × ULN, außer bei bekanntem Gilbert-Syndrom.</p> <p>11) Korrigiertes Serumkalzium &gt; 14 mg/dL (&gt; 3,5 mmol/L).</p> <p>12) Aspartat-Aminotransferase und/oder ALT &gt; 3 × ULN.</p> <p>13) Überempfindlichkeit (oder Kontraindikation) gegen Dexamethason, Saccharose, Histidin (als Base und Hydrochloridsalz), Bor, Mannitol und Polysorbat 80 oder einen der sonstigen Bestandteile der Studientherapie, die nicht mit einer Prämedikation mit Steroiden oder H<sub>2</sub>-Blockern behandelbar ist und die eine weitere Behandlung mit diesen Mitteln verhindern würden.</p> <p>14) Einer der folgenden Punkte innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Verabreichung eines Prüfpräparats in der Crossover-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ AV-Block 2./3. Grades</li> <li>○ Schlecht eingestellter Bluthochdruck</li> <li>○ Myokardinfarkt</li> <li>○ Schwere/instabile Angina pectoris</li> <li>○ Koronare/periphere Arterien-Bypass-Transplantation</li> <li>○ Herzinsuffizienz der New York Heart Association Klasse III oder IV</li> <li>○ Herzrhythmusstörungen Grad ≥ 3</li> <li>○ Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke.</li> </ul> <p>15) Linksventrikuläre Auswurfraction &lt; 40 %.</p> <p>16) Frühere bösartige Erkrankungen. Adäquat behandeltes Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder oberflächlicher (pTis, pTa und pT1) Blasenkrebs oder Prostatakrebs mit niedrigem Risiko oder jedes in situ Malignom nach kurativer Therapie sowie jede andere Krebserkrankung, bei der eine zytotoxische Chemotherapie ≥ 3 Jahre vor der ersten Verabreichung abgeschlossen wurde und bei der der Patient seit ≥ 3 Jahren krankheitsfrei ist.</p> <p>17) Bekannte Erkrankung im Zusammenhang mit AIDS oder bekannte HIV-Erkrankung, die eine antivirale Behandlung erfordert, oder aktive Hepatitis A- (definiert als positives HA-Antigen oder positives IgM), B- (definiert als entweder positives HB-Antigen oder positiver Hepatitis-B-Virus-DNA-Test oberhalb der unteren Nachweisgrenze des Assay) oder C-Infektion (definiert als bekanntes positives Hepatitis-C-Antikörperergebnis oder bekanntes quantitatives Hepatitis C (HCV)-RNA-Ergebnis der unteren Nachweisgrenze des Tests). Die HIV-Serologie beim Screening wird für deutsche Patienten getestet.</p> <p>18) Malabsorptionssyndrom oder andere Erkrankungen, die die Absorption von Lenalidomid beeinträchtigen können.</p> <p>19) Während der Hauptstudie vorzeitiges Absetzen von Lenalidomid und Dexamethason aufgrund eines damit</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>zusammenhängenden UE, das weniger als 6 Monate vor Beginn des Crossover-Teils auftrat, einer Rücknahme der Einwilligung oder aus einem anderen Grund außer einem Krankheitsprogress (Progressive Disease, PD).</p> <p>20) Nicht in der Lage oder nicht bereit, sich einer Thromboseprophylaxe gemäß der lokalen klinischen Praxis zu unterziehen.</p> <p>21) Eine der folgenden Erkrankungen innerhalb von 3 Monaten vor der ersten Prüfpräparats-Dosierung (Investigational Medicinal Product, IMP) im Crossover-Arm: behandlungsresistente peptische Ulkuskrankheit, erosive Ösophagitis oder Gastritis, infektiöse oder entzündliche Darmerkrankung, Divertikulitis, Lungenembolie oder ein anderes unkontrolliertes thromboembolisches Ereignis.</p> <p>22) Schwerwiegende akute oder chronische Erkrankungen, die die Fähigkeit des Patienten zur Teilnahme an der Studie oder die Interpretation der Ergebnisse der Studie beeinträchtigen könnten (z. B. systemische Infektionen, es sei denn, es wird eine antiinfektive Therapie durchgeführt), oder Unfähigkeit des Patienten, die Studienverfahren einzuhalten.</p> <p>23) Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, die beabsichtigen, während der Teilnahme an der Crossover-Studie schwanger zu werden. WOCBP, die nicht bereit sind, eine Schwangerschaft durch die Anwendung von 2 zuverlässigen Verhütungsmethoden für <math>\geq 4</math> Wochen vor Beginn der Studienbehandlung, während der Behandlung (einschließlich Dosisunterbrechungen) und für mindestens 28 Tage nach Absetzen von Lenalidomid aus der Studie oder für 5 Monate nach Absetzen der Isatuximab-Behandlung, je nachdem was zuletzt eintritt, zu verhindern und/oder die nicht bereit oder nicht in der Lage sind, sich vor Beginn der Studienbehandlung, wöchentlich während der 4 Wochen der Behandlung und alle 28 Tage während der Behandlung (oder alle 14 Tage bei unregelmäßigem Menstruationszyklus) und für mindestens 28 Tage nach Absetzen des Studien-Lenalidomid (14 und 28 Tage bei unregelmäßigem Menstruationszyklus) oder monatlich für 5 Monate nach Absetzen der Isatuximab-Behandlung, je nachdem was zuletzt eintritt, auf Schwangerschaft getestet zu werden.</p> <p>24) Männliche Teilnehmer, die sich weigern, echte Abstinenz zu praktizieren oder ein Kondom bei sexuellem Kontakt mit einer schwangeren Frau oder einer WOCBP zu benutzen während der Teilnahme an der Studie, während Dosisunterbrechungen und für mindestens 28 Tage nach Absetzen von Lenalidomid aus der Studie oder für 5 Monate nach Absetzen der Isatuximab-Behandlung, je nachdem was zuletzt eintritt, auch wenn sie sich einer erfolgreichen Vasektomie unterzogen haben.</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                           | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4b                | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung                                                        | Sponsor der Studie war Sanofi.<br>Die Studie wurde an 96 Zentren in 21 Ländern durchgeführt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 5                 | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p>Die in den Isa-VRd-Arm (Isatuximab in Kombination mit Bortezomib und Lenalidomid, Dexamethason) randomisierten und die Crossover-Patienten erhielten folgende Behandlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Isatuximab wurde in der Induktionsphase im ersten Zyklus intravenös in einer Dosis von 10 mg/kg an den Tagen 1, 8, 15, 22 und 29 und in den Zyklen 2–4 an den Tagen 1, 15 und 29 verabreicht. Jeder Zyklus dauerte 42 Tage. In der Erhaltungsphase wurde Isatuximab an den Tagen 1 und 15 jedes Zyklus verabreicht (Zyklus-Länge 28 Tage). Ab Zyklus 18 (beginnend bei der Induktionsphase) wurde Isatuximab einmal alle 4 Wochen verabreicht, wenn der Patient noch Teil der Studie war. Im Crossover-Arm wurde Isatuximab im ersten Zyklus an den Tagen 1, 8, 15 und 22 und in allen nachfolgenden Zyklen an den Tagen 1 und 15 verabreicht.</li> </ul> <p>Die 1. Infusion wurde mit einer Rate von 25 ml/Stunde begonnen und bei Ausbleiben von Infusionsreaktionen nach einer Stunde Infusion in 30-Minuten-Inkrementen um jeweils 25 ml/Stunde auf ein Maximum von 150 ml/Stunde erhöht. Die 2. Infusion wurde mit einer Rate von 50 ml/Stunde initiiert und bei Ausbleiben einer Grad 2 infusionsbedingten Reaktion nach einer halben Stunde Infusion für 30 Minuten auf 100 ml/Stunde erhöht, dann auf 200 ml/Stunde, bis das gesamte Volumen verabreicht wurde. Nachfolgende Infusionen wurden mit einer Rate von 200 ml/Stunde verabreicht. Im Fall einer Grad 2 infusionsbedingten Reaktion (IR) während einer der Infusionen konnte die Infusion mit der Hälfte der jeweiligen Infusionsrate fortgesetzt werden, wenn sich die IR auf Grad <math>\leq 1</math> verbesserte. Wenn die Symptome nach 30 Minuten nicht wieder auftraten, konnte die Infusionsrate in Schritten von 25 mL/Stunde (1. Infusion) bzw. 50 ml/Stunde (2. und alle folgenden Infusionen) alle 30 Minuten erhöht werden, bis das Gesamtvolumen verabreicht wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bortezomib wurde subkutan in einer Dosis von 1,3 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 und 32 aller Induktionszyklen verabreicht.</li> <li>Lenalidomid wurde mit einer Dosis von 25 mg/Tag in der Induktionsphase an den Tagen 1 bis 14 und 22 bis 35 in den Zyklen 1–4 oral verabreicht. In der Erhaltungsphase wurde Lenalidomid an den Tagen 1–21 verabreicht. Im Crossover-Arm wurde Lenalidomid auch an den Tagen 1–21 verabreicht.</li> <li>Dexamethason wurde in der Induktionsphase mit einer Dosis von 20 mg/Tag an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 15, 22, 23, 25, 26, 29, 30, 32 und 33 verabreicht. Bei Patienten mit einem Alter <math>\geq 75</math> Jahre wurde Dexamethason</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>an den Tagen 1, 4, 8, 11, 15, 22, 25, 29 und 32 verabreicht. In der Erhaltungsphase wurde Dexamethason an den Tagen 1, 8, 15 und 22 jedes Zyklus verabreicht. Im Crossover-Arm wurde Dexamethason an den Tagen 1, 8, 15 und 22 verabreicht. Dexamethason wurde an den Tagen der Verabreichung von Isatuximab intravenös gegeben und an den anderen Tagen oral.</p> <p>Prämedikation für den Isa-VRd-Arm und den Crossover-Arm:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die dem Isa-VRd-Arm und dem Crossover-Arm zugewiesen wurden, sollten routinemäßig vor der Infusion von Isatuximab eine Prämedikation erhalten, um das Risiko und den Schweregrad von infusionsbedingten Reaktionen 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: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Acetaminophen (Paracetamol) 650 mg bis 1000 mg oral</li> <li>○ Ranitidin 50 mg intravenös (oder gleichwertig).</li> <li>○ Diphenhydramin 25 mg bis 50 mg intravenös (oder gleichwertig)</li> <li>○ Dexamethason 20 mg intravenös (Teil der Studienbehandlung)</li> </ul> </li> <li>• 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 1–2 Stunden vor Beginn der Isatuximab-Infusion eingenommen werden.</li> <li>• 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 infusionsbedingten Reaktion mit Isatuximab erforderlich war.</li> <li>• Bei Patienten, bei denen nach 4 aufeinanderfolgenden Verabreichungen von Isatuximab keine IR auftrat, konnte der Prüfarzt die Notwendigkeit einer spezifischen Isatuximab-Prämedikation für die IR erneut überdenken.</li> </ul> <p>Die in den VRd-Arm randomisierten Patienten erhielten folgende Behandlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezomib wurde subkutan in einer Dosis von 1,3 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 und 32 aller Induktionszyklen verabreicht.</li> <li>• Lenalidomid wurde mit einer Dosis von 25 mg/Tag in der Induktionsphase an den Tagen 1–14 und 22–5 in den Zyklen 1–4 oral verabreicht. In der Erhaltungsphase wurde</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                                     | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>Lenalidomid an den Tagen 1–21 verabreicht. Im Crossover-Arm wurde Lenalidomid auch an den Tagen 1–21 verabreicht.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dexamethason wurde an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 15, 22, 23, 25, 26, 29, 30, 32 und 33 mit einer Dosis von 20 mg/Tag verabreicht. Bei Patienten mit einem Alter <math>\geq 75</math> Jahre wurde Dexamethason an den Tagen 1, 4, 8, 11, 15, 22, 25, 29 und 32 verabreicht. In der Erhaltungsphase wurde Dexamethason an den Tagen 1, 8, 15 und 22 jedes Zyklus verabreicht. Dexamethason wurde an den Tagen der Verabreichung von Isatuximab intravenös gegeben und an den anderen Tagen oral.</li> </ul> <p>Prämedikation für den VRd-Arm:</p> <p>Für Patienten, die dem VRd-Arm zugeteilt wurden, war im Studienprotokoll keine Prämedikation spezifiziert.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>6</b>          | Zielkriterien                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>6a</b>         | 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 | <p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PFS definiert als die Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten Dokumentation einer PD (wie vom Independent Review Committee (IRC) bestimmt) oder dem Datum 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 2 aufeinanderfolgenden Bewertungen bestätigt.</li> </ul> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CR-Rate: definiert als der Anteil der Patienten mit stringenter kompletter Remission (Stringent Response, sCR) und CR (beurteilt vom IRC mittels IMWG-Kriterien).</li> <li>Rate von MRD-Negativität für Patienten mit CR: definiert als der Anteil der Patienten mit CR, bei denen die MRD-Bewertung negativ war. Der Schwellenwert für eine Negativität lag bei mindestens <math>10^{-5}</math>. Knochenmarkaspirationen wurden beim Screening und im Falle von CR oder VGPR am Ende der Induktionsphase gesammelt sowie während der fortlaufenden Behandlung alle 6 Monate während der ersten 2 Jahre (12, 18 und 24 Monate nach der Randomisierung), dann jährlich bis zum PD oder bis zum Stichtag der finalen PFS-Analyse, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Die gleiche Regel galt für Patienten, die während der Erhaltungsphase CR oder VGPR erreichten. Im Crossover-Arm wurde im Falle einer CR eine Knochenmarkaspiration zur MRD-Bestimmung durchgeführt, und wenn die MRD positiv war, mussten diese Untersuchungen 3 Monate später zur Feststellung einer späten Negativität wiederholt werden (eine zusätzliche Probe konnte entnommen werden, wenn der Patient bei der 2. Untersuchung weiterhin MRD-positiv war). Im</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>Crossover-Arm waren nicht mehr als 3 Proben nach dem Screening zu entnehmen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate von VGPR oder besser: definiert als der Anteil der Patienten mit sCR, CR und VGPR (beurteilt vom IRC mittels IMWG-Kriterien).</li> <li>• OS: definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Eintritt des Todes durch eine beliebige Ursache.</li> </ul> <p><u>Weitere sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR: definiert als der Anteil der Patienten, die als bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response, BOR) eine sCR, eine CR, eine VGPR oder eine partielle Remission (Partial Response, PR) aufweisen (beurteilt vom IRC mittels IMWG-Kriterien).</li> <li>• TTP: definiert als die Zeitspanne vom Datum der Randomisierung bis zum Datum der ersten Dokumentation eines PD (beurteilt vom IRC mittels IMWG-Kriterien).</li> <li>• DOR: definiert als die Zeitspanne vom Datum des ersten, durch das IRC festgestellten Ansprechens bei Patienten, die ein PR oder besser erreichten, bis zum Datum des ersten dokumentierten PD, der durch das IRC festgestellt wurde, oder bis zum Versterben, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat.</li> <li>• TT1R: definiert als die Zeitspanne vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des ersten, durch das IRC festgestellten Ansprechens bei Patienten, die eine PR oder besser erreichten, das anschließend bestätigt wird.</li> <li>• TTBR: definiert als die Zeitspanne vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des besten durch das IRC festgestellten Ansprechens bei Patienten, die eine PR oder besser erreichten, das anschließend bestätigt wird.</li> <li>• PFS2: definiert als die Zeitspanne vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des ersten PD (wie vom Prüfarzt eingeschätzt) nach Initiierung einer weiteren Anti-Myelom-Therapie oder dem Datum des Todes aufgrund einer beliebigen Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. Der Crossover-Arm wird als Folgetherapie betrachtet.</li> <li>• PFS nach MRD-Status: definiert als Zeitspanne vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des ersten dokumentierten PD oder dem Datum des Versterbens, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat.</li> <li>• Rate der anhaltenden MRD-Negativität <math>\geq 12</math> Monate: definiert als der Anteil der Patienten, bei denen die Aufrechterhaltung der MRD-Negativität im Abstand von <math>\geq 12</math> Monaten bestätigt wurde, ohne einen positiven MRD-Test dazwischen.</li> </ul> <p><u>Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit</u></p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit in Bezug auf unter der Behandlung auftretende UE (TEAE), UE, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), infusionsbedingte Reaktionen, ECOG-Leistungsstatus, Laborparameter, Vitalparameter, Gewicht und Ergebnisse der körperlichen Untersuchung wurden durch die Studie bewertet und im elektronischen Prüfbogen (Electronic Case Report Form, eCRF) eingetragen.</li> <li>Daten zu UE wurden während der gesamten Studie gesammelt. Unter der Behandlung auftretende UE wurden definiert als UE, die sich während des Behandlungszeitraums entwickelten, verschlechterten (je nach Meinung des Prüfarztes) oder schwerwiegend wurden.</li> <li>Der Behandlungszeitraum war definiert als die Zeitspanne von der 1. Dosis der Studienbehandlung bis zu 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienbehandlung. Für Patienten im VRd-Arm, die einen Crossover durchführen, ist der Behandlungszeitraum der Zeitraum vom Datum der 1. Dosis der Studienbehandlung bis zum Datum der letzten Dosis der Studienbehandlung vor dem Crossover + 30 Tage oder das Crossover-Datum minus 1 Tag, je nachdem was früher eintritt. Der Crossover-Behandlungszeitraum ist der Zeitraum von der Verabreichung der 1. Dosis der Studienbehandlung nach dem Crossover bis zu 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienbehandlung.</li> <li>Unerwünschte Ereignisse und Laborparameter wurden entsprechend den National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) v4.03 Kriterien eingestuft.</li> <li>Endpunkte aus Patientenbefragung (Patient Reported Outcomes, PRO) zur Lebensqualität: <ul style="list-style-type: none"> <li>Krankheitsspezifische HRQoL über den European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30). Die Nutzung des Fragebogens wurde bei verschiedenen Krebsarten etabliert und wird standardmäßig für die Beurteilung neuer Krebstherapien herangezogen.</li> <li>Krankheits- und behandlungsbezogene Symptome über den EORTC QLQ-Multiple Myeloma Module 20 (EORTC QLQ-MY20). 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.</li> <li>Gesundheitsstatus über den EuroQol 5 Dimensions 5 Levels Questionnaire (EQ-5D-5L). Dieser</li> </ul> </li> </ul> |



|  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | <p>Fragebogen wird als Standard zur Beurteilung des Gesundheitsstatus eingesetzt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alle 3 Fragebögen waren zum Selbstausfüllen konzipiert. Alle PRO lagen in elektronischer Form (Electronic Patient Reported Outcomes, ePRO) vor und wurden vom Patienten vor Ort mit Hilfe der mitgelieferten Studentablets ausgefüllt. Um jegliche Verzerrung zu minimieren, füllten die Patienten die ePRO vor der Beurteilung durch den Kliniker aus und besprachen danach mit ihrem Prüfarzt ihren klinischen Zustand, den Behandlungsplan, die UE und alle anderen verwandten Themen, die die Wahrnehmung und Gefühle des Patienten beeinflussen konnten. Im Crossover-Arm wurden die ePRO nicht ausgewertet.</li> </ul> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Folgende Evaluationen wurden nur zu Studienbeginn durchgeführt: Demographische Charakterisierung und medizinische Historie, Diagnose des Multiplen Myeloms, Röntgenbild des Brustkorbs (nur bei Vorliegen klinischer oder anderer radiologischer Anzeichen oder Symptome, die auf eine Lungeninfektion hinweisen), FISH.</li> <li>Eine Beurteilung der Sicherheit wurde kontinuierlich über den Verlauf der Studie durchgeführt und beinhaltete: <ul style="list-style-type: none"> <li>Vitalfunktionen und körperliche Untersuchung, Elektrokardiogramm (EKG), Beurteilung unerwünschter Ereignisse (NCI-CTCAE v4.03), Labortests im Blut und Urin, ECOG-PS, ophthalmologische Untersuchung, Spiegel der humanen gegen das Medikament gerichteten Antikörper (nur im Isa-VRd-Arm und Crossover-Arm), zweite primäre Malignome zu beliebigem Zeitpunkt bis zum Ende der Studie, Abfrage von Begleitmedikation</li> </ul> </li> <li>Folgende Prozeduren für die Krankheitsbeurteilung wurden beim Screening/Baseline, an Tag 1 des 1. Zyklus und alle 6 Wochen in der Induktionsphase, und alle 4 Wochen in der Erhaltungsphase und im Crossover-Arm bis zum bestätigten PD oder bis zum Stichtag der finalen PFS-Analyse, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat, bemessen: M-Protein in Serum und Urin, sFLC, Ig.</li> <li>Weitere Prozeduren für die Krankheitsbeurteilung wurden im Knochenmark mindestens zum Screening/Baseline durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> <li>Beurteilung der Knochenmarkskrankheit (% Plasmazellen) zu Beginn der Behandlung und bei VGPR oder besser (wenn dies bestätigt wird), um die CR zu den festgelegten Zeitpunkten der MRD-Beurteilung bei Patienten mit bestem Ansprechen VGPR oder besser oder bei Patienten, die während der fortlaufenden Behandlung VGPR oder besser werden (wenn dies bestätigt wird),</li> </ul> </li> </ul> |
|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>vollständig zu beurteilen. Falls die Behandlung aus anderen Gründen als einem PD abgebrochen wurde und der Patient keine weitere Therapie erhalten hat, sollte, wenn die Krankheitsbeurteilung die Kriterien für eine bestätigte VGPR/CR erfüllt, während der Nachbeobachtungszeit eine Knochenmarkspunktion durchgeführt werden, um eine mögliche CR zu validieren.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Knochenmarkentnahme zur MRD-Bestimmung bei Studienbeginn und im Falle einer CR oder VGPR am Ende der Induktionsphase sowie während der fortlaufenden Behandlung (Zentrallabor) alle 6 Monate während der ersten 2 Jahre (12, 18 und 24 Monate nach Randomisierung), dann jährlich bis zum PD oder bis zum Stichtag der endgültigen PFS-Analyse, je nachdem was zuerst eintritt. Die gleiche Regel gilt für Patienten, die während der kontinuierlichen Behandlungsphase VGPR und CR (wenn diese bestätigt wird) erreichen. Im Crossover-Arm wird im Falle einer CR eine Knochenmarkspunktion zur MRD-Bestimmung durchgeführt, und wenn die MRD positiv ist, müssen diese Untersuchungen 3 Monate später zur Feststellung einer späten Negativität wiederholt werden (eine zusätzliche Probe kann entnommen werden, wenn der Patient bei der 2. Untersuchung weiterhin MRD-positiv ist). Im Crossover-Arm sind nicht mehr als 3 Proben nach der Baseline zu entnehmen (für China siehe Anhang K).</li> <li>• Zusätzlich wurden für die Krankheitsbeurteilung radiologische Untersuchungen durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Röntgen des Skeletts: zum Screening/Baseline, dann 1x jährlich oder wenn medizinisch notwendig</li> <li>○ Computertomografie (CT) oder Magnet-Resonanztomografie (MRT) zur Feststellung oder Beobachtung eines Plasmazytoms zum Screening/Baseline, zum Zeitpunkt der CR und/oder zum Ende der Induktionsphase, ein Jahr nach Initiierung der Behandlung (also nach 6 Monaten in der Erhaltungsphase), alle 6 Monate während des 2. Behandlungsjahres, ab dem 3. Behandlungsjahr einmal jährlich bis zum PD, oder bis der PD angenommen wird oder bis zum Stichtag der finalen PFS-Analyse. Im Crossover-Arm soll dies zum Screening/Baseline stattfinden (bei bekanntem oder vermutetem Weichteilplasmozytom) und bei positivem Befund alle 12 Wochen wiederholt und wenn klinisch angezeigt bis zum PD, oder wenn der Verdacht auf</li> </ul> </li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                 | <p>PD besteht oder bis zum Stichtag der finalen PFS2/OS-Analyse.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte PRO:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zyklus 1 Tag 1 diente als Ausgangspunkt für die Beurteilung aller Patienten. Während der Behandlung waren ePRO vor der Behandlung am Tag 1 jedes Zyklus, beim End of Treatment (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 betrug etwa 10 bis 15 Minuten. Die geschätzte Zeit für den Abschluss des EQ-5D-5L betrug etwa 5 bis 10 Minuten.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>6b</b>         | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unter Amendment 1 wurde klargestellt, dass einige sekundäre Endpunkte auf der Grundlage des MRD-Status analysiert werden (TTP, DOR), da die MRD-Negativität als ein wichtiger sekundärer Endpunkt betrachtet wird. Zudem wurde die 95 % KI für primäre und wichtige sekundäre Endpunkte durch zweiseitige (1-2<math>\alpha</math>) %-KI ersetzt.</li> <li>• Unter Amendment 2 wurde der Endpunkt Zeit bis zum ersten Ansprechen zu den sekundären Endpunkten hinzugefügt, da es sich um einen wichtigen Parameter zur Bewertung der Wirksamkeit handelt.</li> <li>• Unter Amendment 3 wurde der Endpunkt „Bildgebend-positive MRD-Negativität“ als explorativer Endpunkt ergänzt. Zudem wurde klargestellt, dass insbesondere für den Endpunkt PFS2 der Crossover-Arm bei Crossover-Patienten als nächste Behandlungslinie betrachtet wird.</li> <li>• Unter Amendment 4 wurden die Zensierungsregeln für die Analyse des PFS nach Interaktion mit den Gesundheitsbehörden geändert. Die Definition des PFS2 wurde entsprechend dieser Änderung aktualisiert.</li> <li>• Unter Amendment 4 wurde zudem die Definition der VGPR-Rate, CR-Rate, ORR und DOR angepasst, indem auch Patienten mit einer sCR eingeschlossen wurden sowie die Zeit bis zum besten Ansprechen (TTBR) als sekundärer Endpunkt hinzugefügt.</li> <li>• Unter Amendment 5 wurden die sekundären und explorativen Endpunkte wie folgt geändert: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Auswertung der MRD-Negativität <math>\geq 12</math> Monate wurde als weiterer sekundärer Endpunkt ergänzt, da es sich bei der MRD-Negativität um einen relevanten prognostischen Faktor für das PFS handelt.</li> <li>○ Die Auswirkungen der M-Protein-Interferenz sowie die del(1p)-Abnormalitätsanalyse wurden aus den explorativen Endpunkten entfernt.</li> <li>○ Massenspektrometrie wurde als neuer explorativer Endpunkt hinzugefügt.</li> </ul> </li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                    | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unter Amendment 5 wurde zudem ergänzt, dass anstatt einer OS-Analyse erst 4 Jahre nach dem Stichtag der primären PFS-Analyse, zusätzlich Zwischenanalysen zum OS zum Zeitpunkt der PFS-Analyse durchgeführt werden.</li> <li>• Unter Amendment 6 wurde die Analysepopulation der PRO-Endpunkte von SAF auf die ITT-Population geändert.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 7                 | Fallzahl                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 7a                | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Berechnung der Stichprobengröße basierte auf dem primären Endpunkt PFS. Die folgenden Annahmen wurden verwendet: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Das PFS hat in beiden Behandlungsarmen eine exponentielle Verteilung.</li> <li>○ Der VRd-Arm hat eine mediane PFS von 40 Monaten.</li> <li>○ Der Isa-VRd-Arm wird im Vergleich zum VRd-Arm eine 36%ige Risikoreduktion des Hazard Ratio (HR) aufweisen. Das angestrebte HR beträgt 0,64. Dies entspricht einer Verbesserung der tatsächlichen medianen PFS-Zeit von 40 Monaten auf 62,5 Monate.</li> <li>○ Stratifizierter Log-rank-Test bei einem 1-seitigen Signifikanzniveau von 2,5 % mit 90 % Power.</li> <li>○ 3:2-Randomisierungsverhältnis (Isa-VRd:VRd).</li> <li>○ Eine Zwischenanalyse zur Wirksamkeitsbeurteilung der PFS ist geplant, nachdem 60 % der PFS-Ereignisse beobachtet wurden. Eine O'Brien und Fleming <math>\alpha</math>-spending Funktion wurde verwendet, um die nominalen Signifikanzniveaus für die Zwischen- und Endanalysen der PFS zu erhalten.</li> </ul> </li> <li>• Auf der Grundlage der obigen Annahmen sind insgesamt 222 PFS-Ereignisse erforderlich, um eine 90%ige Power für die Studie zu erreichen.</li> <li>• Insgesamt 440 Patienten, inklusive ca. 20 chinesischen Patienten, (264 Patienten im Isa-VRd-Arm und 176 Patienten im VRd-Arm) werden als hinreichend betrachtet, um die angestrebte Anzahl an Ereignissen für PFS zu erreichen. Unter der Annahme einer einheitlichen Rekrutierungsrate von 30 Patienten pro Monat wird der Stichtag für die finale PFS-Analyse etwa 60 Monate nach Einschluss des ersten Patienten sein.</li> <li>• Die Berechnungen wurden mit der Software East 6.4 durchgeführt.</li> <li>• Durch Hinzufügen einer Zwischenanalyse, nachdem 75 % der PFS-Ereignisse beobachtet wurden, reduziert sich die Power von 90,1 % auf 89,7 %. Durch Hinzufügen einer</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                      | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                       | <p>3. Zwischenanalyse, nachdem 85 % der PFS-Ereignisse beobachtet wurden, reduziert sich die Power auf 89,4 %.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Chinesische Population: <ul style="list-style-type: none"> <li>Die chinesische Population entspricht nicht dem deutschen Versorgungskontext und wird daher im Rahmen des Nutzendossiers nicht weiter ausgeführt.</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>7b</b>         | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | <ul style="list-style-type: none"> <li>3 Zwischenanalysen zur Beurteilung der Wirksamkeit des PFS sollen durchgeführt werden, nachdem 60 %, 75 % bzw. 85 % der 222 PFS-Ereignisse beobachtet worden sind. Die vorläufigen PFS-Stichtage liegen etwa 34, 43 und 49 Monate nach dem Einschluss des ersten Patienten. Eine O'Brien und Fleming <math>\alpha</math>-spending Funktion wird verwendet, um die nominalen Signifikanzniveaus für die Zwischen- und Endanalysen des Überlebens in Bezug auf PFS zu erhalten. Das einseitige nominale Signifikanzniveau, um die Studie bei einem Informationsanteil von 60 % (133 PFS-Ereignisse), von 75 % (167 PFS-Ereignisse) und von 85 % (189 Ereignisse) zu beenden, beträgt 0,003782, 0,008620 und 0,012036 (entspricht einem HR von 0,623, 0,686 bzw. 0,715). Das einseitige nominale Signifikanzniveau, um die Überlegenheit von Isa-VRd bei der Endanalyse zu zeigen (222 Ereignisse), beträgt 0,019937 (entspricht einem HR von 0,755).</li> <li>Für die wesentlichen sekundären Endpunkte werden die Signifikanzniveaus der Zwischen- und der finalen Analyse mittels der für jeden Endpunkt spezifischen <math>\alpha</math>-spending-Funktion bestimmt. Es sei denn, der Informationsanteil beträgt bei der Zwischenanalyse des PFS 100 % (d. h. Informationen zu sekundären Endpunkten sind für jeden Patienten verfügbar). Für den Anteil an VGPR oder besser wird eine Pocock-Boundary verwendet. Für den Anteil an CR oder besser und den MRD-Negativitätsanteil an CR wird die Methode von O'Brien und Fleming verwendet. Für das OS wird eine benutzerdefinierte <math>\alpha</math>-spending Funktion verwendet.</li> </ul> |
| <b>8</b>          | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>8a</b>         | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung                                                      | Die Randomisierung wurde mittels eines computergenerierten zentralisierten Randomisierungssystems (IRT) durchgeführt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>8b</b>         | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)                                             | Alle in Frage kommenden Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip einer Behandlungsgruppe (entweder Isa-VRd-Arm oder VRd-Arm) im Verhältnis 3:2 unter Verwendung eines Computer-generierten zentralisierten Randomisierungssystems zugewiesen. Die Patientenzuweisung zu einer Behandlungsgruppe erfolgte nach einer stratifizierten Randomisierungsliste entsprechend des Landes (Nicht-China vs. China), des Alters (< 70 Jahre vs. $\geq$ 70 Jahre) und                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                                                                                                                                                                 | 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 $\beta 2$ Mikroglobulin bestimmt werden)).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>9</b>          | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>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 IRT durchgeführt.<br>Die Gabe von Isatuximab erfolgte unverblindet.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>10</b>         | Randomisierung, Durchführung<br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?                                                            | Die Randomisierung wurde mittels eines IRT durchgeführt.<br>Nachdem jeder Patient mit seiner Einwilligung die notwendigen Voruntersuchungen durchlaufen hatte, die entsprechenden Einträge der Ausgangswerte im eCRF gemacht wurden und der Patient vom Prüfarzt oder von einer von ihm beauftragten Person auf Grundlage der im Studienablaufplan festgelegten Laborauswertungen als für die Teilnahme geeignet beurteilt wurde, kontaktierte das Studienzentrum das IRT. Die Randomisierungs-Strata wurden vom IRT verwendet, um den Patienten dem Isa-VRd oder VRd-Arm zuzuteilen, entsprechend dem vorab definierten Randomisierungsplan. |
| <b>11</b>         | Verblindung                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>11a</b>        | 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)<br>b) Nein (diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, waren nicht verblindet)<br>c) Ja (diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet)<br><br>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.            |
| <b>11b</b>        | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen                                                                                                                                                                                 | Nicht relevant.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>12</b>         | Statistische Methoden                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>12a</b>        | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien                                                                                                                                                                   | Alle Wirksamkeitsanalysen wurden auf Grundlage der ITT-Population (alle randomisierten Patienten) durchgeführt. Alle stratifizierten Analysen wurden unter Verwendung der Stratifizierungsfaktoren gemäß IRT durchgeführt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p><u>Primäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die primäre Analyse bestand aus einem Vergleich des PFS zwischen dem Isa-VRd-Arm und dem VRd-Arm mittels eines einseitigen nach Alter und R-ISS stratifizierten Log-rank-Tests. Die nominellen Signifikanzniveaus in den Zwischen- und Endanalysen wurden mittels <math>\alpha</math>-spending Funktion bestimmt, um den globalen Fehler 1. Art auf 2,5 % zu kontrollieren. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Das HR und das zugehörige 2-seitige Konfidenzintervall (KI) auf dem <math>(1-2\alpha)</math> %-Niveau (wobei <math>\alpha</math> das einseitige nominale Signifikanzniveau ist: <math>\alpha = 0,003782</math> bei der 1. PFS-Zwischenanalyse (133 Ereignisse), <math>\alpha = 0,008620</math> bei der 2. PFS-Zwischenanalyse (167 Ereignisse), <math>\alpha = 0,012036</math> bei der 3. PFS-Zwischenanalyse (189 Ereignisse) und <math>\alpha = 0,019937</math> bei der finalen PFS-Analyse (222 Ereignisse)) wurden unter Verwendung des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt, das mit den gleichen Faktoren stratifiziert wurde, wie sie für den oben beschriebenen Log-rank-Test verwendet wurden. Die zugrundeliegenden Annahmen des Cox-Proportional-Hazards-Modells wurden graphisch überprüft.</li> <li>○ Die PFS-Daten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode nach Behandlungsgruppe in der ITT-Population analysiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Es wurden die Kaplan-Meier-Schätzer für das 25 %-, 50 %- und 75 % Perzentil und ihre jeweiligen zweiseitigen 95 %-KI berechnet. Die KI wurden mit Hilfe einer log-log-Transformation der Überlebensfunktion und den Methoden von Brookmeyer und Crowley konstruiert.</li> <li>- Die Anzahl der Patienten unter Risiko sowie die Wahrscheinlichkeiten, ohne Fortschreiten der Erkrankung mindestens 6, 12, 18, 24, 36 und 48 Monate zu überleben, wurden für jede Behandlungsgruppe anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und mit dem zweiseitigen 95%-KI angegeben.</li> <li>- Es wurden Kaplan-Meier-Kurven aufgetragen. Diese Diagramme enthalten die Anzahl der Patienten unter Risiko zu den wichtigsten Zeitpunkten entsprechend ihrer Behandlungsgruppe.</li> </ul> </li> <li>○ Bei Patienten mit PFS-Ereignissen wurde die Art des Ereignisses (bestätigtes Fortschreiten der Krankheit oder Tod) zusammengefasst nach</li> </ul> </li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>Behandlungsgruppe unter Verwendung von absoluten Zahlen und Prozentsätzen. Es wurde auch die Art der Progression dargestellt (Progression diagnostiziert auf M-Protein Basis oder radiologische Progression).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bei Patienten, die ohne Anzeichen eines Krankheitsfortschritts verstarben, wurde die Zeit seit der letzten gültigen Krankheitsbeurteilung bis zum Tod erfasst, und zwar nach Behandlungsgruppe unter Verwendung von Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite.</li> <li>○ 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-Therapie, zensiert mit Progression mehr als 13 Wochen nach der letzten gültigen Krankheitsbewertung, zensiert bei Tod mehr als 13 Wochen nach der letzten gültigen Krankheitsbewertung, zensiert bei der letzten gültigen Krankheitsbewertung vor dem Stichtag, zensiert am Stichtag), und die Zeit von der letzten Krankheitsbewertung bis zum Stichtag wurden nach Behandlungsgruppe erfasst. Für jeden Zensierungsgrund wurde, falls zutreffend, zwischen Fällen, in denen kein Ereignis beobachtet wurde, und Fällen, in denen ein Ereignis nach der Zensierung beobachtet wurde, unterschieden.</li> <li>○ Die Nachbeobachtungsdauer (Monate) wird definiert als das Zeitintervall ab dem Datum der Randomisierung bis zum Datum des letzten Kontaktes mit dem Patienten. Patienten, die verstorben sind, wurden an ihrem Todestag zensiert. Die mediane Nachbeobachtungsdauer (Monate) wurde nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.</li> </ul> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <p><u>OS, Anteil der VGPR oder besser, CR-Anteil und MRD-Negativitäts-Rate</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wichtige sekundäre Endpunkte, die kein OS sind, wurden in der ITT-Population zum Zeitpunkt der primären und/oder der abschließenden PFS-Analyse untersucht.</li> <li>• Die primäre PFS-Analyse entsprach entweder einer der positiven PFS-Zwischenanalysen (wenn 133 bzw. 167 bzw. 189 Ereignisse beobachtet wurden) oder der abschließenden PFS-Analyse (wenn 222 Ereignisse beobachtet wurden). Im Falle einer positiven PFS-Zwischenanalyse wurden die wichtigsten sekundären Endpunkte nacheinander getestet,</li> </ul> |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>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). Die Signifikanzniveaus der sekundären Endpunkte bei der Zwischen- und der Endanalyse wurden unter Verwendung von <math>\alpha</math>-spending Funktionen bestimmt, außer wenn der Informationsanteil 100 % bei der PFS-Zwischenanalyse betrug. Konfidenzintervalle auf dem <math>(1-2\alpha)</math> %-Niveau (wobei <math>\alpha</math> das angepasste einseitige nominale Signifikanzniveau unter Verwendung der für jeden Endpunkt spezifischen <math>\alpha</math>-spending Funktion bei End- und Zwischenanalysen ist) wurden berechnet für die Rate der VGPR oder besser, CR-Rate und MRD-Negativitätsrate unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode. Diese Endpunkte wurden zwischen den Behandlungsarmen verglichen unter Verwendung des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren, wie im IRT eingegeben (Alter und R-ISS).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Sensitivitätsanalyse der oben beschriebenen wichtigsten sekundären Endpunkte (mit Ausnahme der MRD-Negativitätsrate) wurde anhand der Bewertung des Ansprechens durch den Prüfarzt durchgeführt.</li> <li>• OS: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die OS-Analyse wird zu den Zeitpunkten der PFS-Zwischenanalysen und der PFS-Endanalyse und wenn ca. 202 Patienten der ITT-Population gestorben sind, durchgeführt. Die Analyse des OS besteht aus einem Vergleich zwischen dem Isa-VRd-Arm und dem VRd-Arm mittels eines Log-Rank-Tests, der nach den Stratifikationsfaktoren, wie sie in der IRT eingegeben wurden (d. h. Alter und R-ISS), auf dem 1-seitigen Niveau von <math>\alpha</math> stratifiziert wurde.</li> <li>○ Die Schätzungen des HR und der zugehörigen <math>(1-2\alpha)</math> % KI wurden unter Verwendung eines Cox-Proportional-Hazards-Modells erstellt, das nach den im IRT eingegebenen Stratifizierungsfaktoren stratifiziert wurde.</li> <li>○ Die zugrundeliegenden Annahmen des Cox-Proportional-Hazards-Modells wurden mit graphischen Methoden (d. h. log-log graphischen Methoden) überprüft.</li> <li>○ Die OS-Daten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode nach Behandlungsgruppe analysiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kaplan-Meier-Schätzungen für das 25., 50., und 75. Perzentil und ihre jeweiligen 95 %-KI wurden angegeben.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die Anzahl der Patienten unter Risiko sowie die Überlebenswahrscheinlichkeiten von mindestens 12, 24, 36, 48 und 60 Monaten mit 2-seitigem 95 % KI wurden für jede Behandlungsgruppe mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.</li> <li>○ Die Anzahl der zensierten Patienten, die Gründe für ihre Zensierung (d. h. sie lebten zum Stichtag, lebten beim letzten Kontakt vor dem Stichtag bzw. gingen für die Nachbeobachtung verloren) und die Zeit zwischen dem Datum des letzten Kontakts und dem Stichtag wurden per Behandlungsgruppe erfasst.</li> <li>○ Es wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt.</li> </ul> <p>Andere sekundäre Endpunkte (abgesehen von PFS2) wurden zum Zeitpunkt der primären Analyse und/oder der finalen PFS-Analyse in der ITT-Population ausgewertet. Ereigniszeiten werden für jeden Behandlungsarm verglichen und mittels Kaplan-Meier-Methode ausgewertet.</p> <p>Zusätzlich wurden für Patienten, bei denen das Ansprechen bestätigt wurde, deskriptive Statistiken (Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Spannweite) bereitgestellt, um TT1R und die TTBR zusammenzufassen.</p> <p>Die Analyse aller anderen sekundären Endpunkte erfolgt nur beschreibend. Jeder Test, der hierzu durchgeführt wird, ist als explorativ anzusehen.</p> <p><u>Analyse der Sicherheitsendpunkte</u></p> <p>Die Ergebnisse zur Sicherheit wurden per Behandlungsgruppe und der jeweils aktuellen Behandlung zusammengefasst.</p> <p>Alle Analysen zur Sicherheit wurden an der Population zur Bestimmung der Sicherheit (Safety Analysis Set (SAF) – alle Patienten der ITT-Population, die mindestens eine Dosis oder den Teil einer Dosis erhalten haben) und separat für die Crossover-Population durchgeführt. Die Analyse der Variablen zur Einschätzung der Sicherheit wurde im Wesentlichen deskriptiv durchgeführt – keine systematischen Tests waren geplant. Relative Risiken im Vergleich zum Kontrollarm und die entsprechenden 95 %-KI wurden berechnet, wenn dies als relevant angesehen wurde. Der primäre Fokus für die Analyse von unerwünschten Ereignissen lag auf den TEAE und den Crossover-TEAE.</p> <p>Die Intensität des TEAE wurde berücksichtigt. Wenn Patienten mehrfach dasselbe UE hatten, dann wurde die höchste Intensität in der Beobachtungsperiode erfasst. Zusammenfassungen mit kombinierten Intensitäten wurden erstellt, außerdem Zusammenfassungen für Intensitäten <math>\geq 3</math> (einschließlich Grad 5). Fehlende Intensitäten wurden der Kategorie „alle Intensitäten“ zugerechnet.</p> <p>Alle TEAE wurden nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) sortiert. Die abnehmende Häufigkeit der PT innerhalb</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>einer SOC gab die Reihenfolge für alle Tabellen vor, wenn nicht anders angegeben. Die Sortierung basierte auf den Ergebnissen des Isa-VRd-Arms.</p> <p><u>Analyse anderer bedeutsamer unerwünschter Ereignisse</u></p> <p><u>Infusionsbedingte Reaktionen</u></p> <p>Anzahl (%) der Patienten, die IR unter Isatuximab erfahren. Diese vom Prüfarzt berichteten UE wurden per primärer SOC und PT (beide sortiert nach abnehmender Häufigkeit) zusammengefasst, pro Behandlungsgruppe und für alle Intensitäten (alle Intensitäten und pro Intensität).</p> <p><u>Analyse von besonders interessierenden UE (UESI)</u></p> <p>Die Analyse von IR der Intensität <math>\geq 3</math> war Teil der Analysen wie für IR beschrieben. Eine Liste von Patienten, die eine Überdosis mit einer Studienbehandlung/einem Nicht-Prüfpräparat während der Studie erhalten hatten, wurde erstellt. Diese Liste beinhaltet das überdosierte Medikament und die Art der Überdosis (versehentlich, beabsichtigt, mit oder ohne Symptome). Es wurden Schwangerschaften (auch die des Partners) erfasst. Zusätzlich wurden 2. primäre Malignome erfasst.</p> <p><u>UE des respiratorischen Systems</u></p> <p>TEAE des respiratorischen Systems wurden nach PT und abnehmender Häufigkeit dargestellt. Nach der Behandlung auftretende respiratorische UE wurden separat ausgewertet.</p> <p><u>Embolische und thrombotische UE</u></p> <p>Embolische und thrombotische TEAE wurden nach Standardised MedDRA Queries (SMQ) und abnehmender Häufigkeit der PT dargestellt.</p> <p><u>Hämolytische Störungen</u></p> <p>Hämolytische Störungen, die innerhalb von 8 Tagen nach Bluttransfusion auftraten, wurden nach vordefinierten Auswahlkriterien analysiert und nach PT dargestellt.</p> <p><u>Tumorlyse-Syndrom</u></p> <p>Patienten mit einem Tumorlyse-Syndrom wurden in Listenform dargestellt.</p> <p><u>Autoimmunerkrankungen</u></p> <p>Patienten mit einer Autoimmunerkrankung wurden in Listenform dargestellt. Diese Auflistung enthält den PT, den Studientag der Diagnose (ab der 1. Dosis der Studienbehandlung), das Intervall bis zum Beginn der letzten Studienbehandlung vor der Diagnose (letztes Medikament in einer Kombinationsbehandlung), die Dauer der UE, den Zyklus des Auftretens, den Grad, den Schweregrad, die mit Studienbehandlungen ergriffenen Maßnahmen und das Ergebnis.</p> <p><u>Neutropenie und neutropenische Komplikationen</u></p> <p>Neutropenie (aufgrund von Laboranomalien) und neutropenische Komplikationen (febrile Neutropenie und neutropenische Infektionen) wurden dargestellt. Falls relevant, wurden die Dauer der</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>Neutropenie-Episode des Grades 3/4, die kumulative Dauer der Neutropenie des Grades 3/4 je Patient und die Zeit bis zur ersten Neutropenie des Grades 3/4 anhand von Labordaten analysiert.</p> <p><u>Thrombozytopenie und Hämorrhagien</u></p> <p>Die Anzahl der Patienten in Prozent wurde dargestellt für Thrombozytopenien während der Behandlung (Labordaten) nach Grad, identifiziert durch Einstufung der Labordaten gemäß NCI-CTCAE 4.03, Blutungen nach Grad sowie Blutungen nach Thrombozytopenien des Grades 4 (Labordaten). Für letztere Analyse wurde das erste hämorrhagische Ereignis, das innerhalb von 8 Tagen nach Auftreten der Thrombozytopenie (Labor) auftritt, herangezogen.</p> <p><u>Periphere Neuropathie</u></p> <p>Periphere Neuropathie TEAE wurden nach PT und abnehmender Häufigkeit der PT dargestellt, jeweils sortiert nach abnehmender Häufigkeit.</p> <p><u>UE im Zusammenhang mit COVID-19-Erkrankungen</u></p> <p>UE im Zusammenhang mit COVID-19-Erkrankungen wurden nach SOC und PT dargestellt, sortiert nach abnehmender Häufigkeit.</p> <p><u>Todesfälle</u></p> <p>Ein Überblick über Grad 5 UE (mit Ausnahme der vor Behandlung aufgetretenen) wurde erstellt, indem die Anzahl (%) der Patienten zusammengestellt wurde, mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einem Grad 5 UE (TEAE, Crossover-TEAE und nach Behandlung).</li> <li>• Einem fatalen TEAE (unabhängig vom Todeszeitpunkt/der Periode): Grad 5 TEAE (TEAE mit fatalem Ausgang während der Behandlungsperiode), Grad 5 Crossover-TEAE (Crossover-TEAE mit fatalem Ausgang während der Crossover-Periode), TEAE jeder Intensität mit fatalem Ausgang während der Crossover-Periode oder der Periode nach Behandlung (verschlechtert zu Grad 5 in der Periode nach Behandlung), Crossover-TEAE jeder Intensität mit fatalem Ausgang während der Periode nach Behandlung.</li> <li>• Nach der Behandlung aufgetretenes Grad 5 UE (ausgenommen ein TEAE, das sich zu Grad 5 verschlechterte während der Crossover Periode oder der Periode nach Behandlung oder ein Crossover-TEAE, das sich zu Grad 5 verschlechterte während der Periode nach Behandlung).</li> </ul> <p><u>Analyse der Lebensqualität</u></p> <p>PRO für alle Fragebögen (EORTC QLQ-C30, QLQ-MY20 and EQ-5D-5L) wurden in der ITT-Population analysiert. Im Crossover-Arm wurden die ePRO nicht ausgewertet.</p> <p>Für jeden Fragebogen wurde das Compliance-Profil über den Zeitverlauf zusammengefasst (Anzahl und Prozentsatz der erhaltenen Fragebögen vs. erwartete Fragebögen und Anzahl und Prozentsatz der auswertbaren Fragebögen vs. erwartete Fragebögen). Ein</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                        | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                         | <p>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 die Gesamtrücklaufquote mehr als 80 % beträgt. Die Gründe für das Nicht-Ausfüllen werden in dem SAF zusammengefasst.</p> <p>Eine deskriptive Zusammenfassung jeder Visite (einschließlich Behandlungsende und Bewertung 90 Tage nach der letzten Behandlung) sowie eine Änderung gegenüber dem Ausgangswert wurde für jede Gruppe für die folgenden Variablen erstellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EORTC QLQ-C30: globaler Gesundheitsstatus/QoL Skala, 5 funktionelle Skalen (physisch, emotional, kognitiv, Rolle und sozial), 3 Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit/Erbrechen und Schmerzen) und 6 zusätzliche Punkte (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verlust des Appetits, Verstopfung, Durchfall und finanzielle Schwierigkeiten).</li> <li>• MY20: Zukunftsperspektive, Körperbild, Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Behandlung.</li> <li>• EQ-5D-5L: Gesundheitsnutzen-Index und VAS-Punktzahl.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>12b</b>        | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <p><u>Subgruppen</u></p> <p>Für jede Subgruppe wurde das-Hazard Ratio für die Behandlungswirkung und das dazugehörige 2-seitige 95 % KI geschätzt. Ein Forest-Plot zur Zusammenfassung der Ergebnisse jeder Subgruppe wurde erstellt. Folgende Subgruppen wurden vorab definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (IRT): &lt; 70 vs. ≥ 70 Jahre</li> <li>• Alter: &lt; 70 vs. ≥ 70 Jahre und &lt; 75 vs. ≥ 75 Jahre</li> <li>• Geschlecht: männlich vs. weiblich</li> <li>• Abstammung: Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier</li> <li>• Geografische Region: Europa vs. Nordamerika vs. Asien vs. Andere Länder/Regionen</li> <li>• Ausgangswert ECOG-Status: 0 oder 1 vs. &gt; 1</li> <li>• ISS-Stadium bei Studieneintritt: I vs. II vs. III</li> <li>• R-ISS-Stadium bei Studieneintritt: I oder II vs. III oder nicht klassifiziert</li> <li>• Zytogenetische Abweichung (del(17p), t(4;14), t(14;16)): Mindestens eine vs. keine</li> <li>• Chromosomenanomalien 1q21+: ja vs. nein</li> <li>• Multiples Myelom -Typ bei Studieneintritt: Immunglobulin G (IgG) vs. Nicht IgG</li> <li>• Extramedulläres/paramedulläres Plasmozytom bei Studieneintritt: ja vs. nein</li> <li>• Plasmozytom: extramedulläres und paramedulläres Plasmozytom vs. nur extramedulläres Plasmozytom vs. nur paramedulläres Plasmozytom vs. kein Plasmozytom</li> <li>• Ausgangswert geschätzte glomeruläre Filtrationsrate: &lt; 60 vs. ≥ 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>• Hämoglobin bei Studieneintritt: &lt; 10 g/dL vs. ≥ 10 g/dL</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                        | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                         | <p><u>Subgruppenanalyse der TEAE</u></p> <p>Der Einfluss der Baseline-Charakteristika der Patienten auf die Häufigkeit der Patienten mit TEAE (Übersichtstabelle) und das Auftreten entsprechend der primären SOC und PT (alle Intensitäten und Grad <math>\geq 3</math>) wurde per Behandlungsgruppe erfasst, gemäß den folgenden intrinsischen Faktoren, getrennt für jeden Faktor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Altersgruppe: &lt; 65 vs. <math>\geq 65</math> und &lt; 75 vs. <math>\geq 75</math> Jahre</li> <li>• Geschlecht: männlich vs. weiblich</li> <li>• Abstammung: Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier</li> <li>• Kreatinin Clearance: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate <math>\geq 60</math> mL/min/1.73m<sup>2</sup> vs. &lt; 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>.</li> <li>• Leberstatus: normal vs. abnormal</li> </ul> <p><u>Analyse der TEAE entsprechend der Dosierung</u></p> <p>Die Ereignisrate pro Patientenjahr (Anzahl der Patienten mit einem Ereignis dividiert durch alle Patientenjahre) wurde mindestens erfasst für:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Übersichtstabelle (Patienten mit einem TEAE, mit einem TEAE-Grad <math>\geq 3</math>, mit einem TEAE Grad 5, mit einem schwerwiegenden TEAE, mit einem TEAE, das zum Abbruch der Behandlung führte).</li> <li>• Die häufigsten (<math>\geq 5</math> % der Patienten in einer Gruppe) TEAE, die häufigsten (<math>\geq 5</math> % der Patienten in einer Gruppe) TEAE Grad <math>\geq 3</math> nach SOC und PT.</li> <li>• Alle TEAE, alle Grad <math>\geq 3</math> TEAE, alle schwerwiegenden TEAE, alle TEAE Grad <math>\geq 3</math> nach SOC.</li> </ul> <p>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.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse:</u></p> <p>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 verwendet wurden.</p> |
| <b>Resultate</b>  |                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>13</b>         | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>13a</b>        | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung                              | <p>a) Anzahl aller randomisierten Patienten: N=446</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Isa-VRd-Arm: N=265</li> <li>• VRd-Arm: N=181</li> </ul> <p>b) Anzahl der tatsächlich behandelten Patienten: N=444</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Isa-VRd-Arm: N=263</li> <li>• VRd-Arm: N=181</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

| Item <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Charakteristikum                                                                                                                                                                                          | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | c) Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten: <ul style="list-style-type: none"> <li>Wirksamkeit: Isa-VRd-Arm: N=265; VRd-Arm: N=181</li> <li>Sicherheit: Isa-VRd-Arm: N=263; VRd-Arm: N=181</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>13b</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen                                                                                    | <p>Verlorene und ausgeschlossene Patienten nach Behandlungsarm:</p> <p>Isa-VRd-Arm: N=138</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Unerwünschte Ereignisse: N=60</li> <li>Krankheitsprogression: N=38</li> <li>Mangelnde Protokoll-Compliance: N=6</li> <li>Entscheidung des Patienten: N=23</li> <li>Andere: N=11</li> </ul> <p>VRd-Arm: N=137</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Unerwünschte Ereignisse: N=50</li> <li>Krankheitsprogression: N=67</li> <li>Mangelnde Protokoll-Compliance: N=0</li> <li>Entscheidung des Patienten: N=16</li> <li>Andere: N=4</li> </ul> |
| <b>14</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Aufnahme / Rekrutierung                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>14a</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung                                                                                                    | <p>Am 27. Dezember 2017 wurde der erste Patient randomisiert. Der 1. Datenschnitt fand am 26. September 2023 statt, nachdem 162 PFS-Ereignisse beobachtet wurden (entspricht geplanter 2. PFS-Interimsanalyse).</p> <p>Zum Zeitpunkt der ersten geplanten Interimsanalyse (60 % PFS-Ereignisse) wurde der Sponsor nach Entscheidung des Data Monitoring Committee (DMC) nicht entblindet. Eine Auswertung der Studie erfolgte zu diesem Zeitpunkt daher nicht.</p> <p>Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug zum Datenschnitt vom 26. September 2023 insgesamt 59,7 Monate.</p>       |
| <b>14b</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde                                                                                                                                                 | Studie laufend (Rekrutierung beendet).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>AIDS: Erworbenes Immunschwächesyndrom (Acquired Immunodeficiency Syndrome); ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; AV: Atrioventrikulär; BM: Knochenmark (Bone Marrow); BOR: Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response); CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; COVID-19: Coronavirus Disease 2019; CR: Komplette Remission (Complete Response); CT: Computertomografie; CTCAE: Common Terminology</p> |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Studieninformation |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
|                   | <p>Criteria for Adverse Events; del: Deletion; DMC: Data Monitoring Committee);<br/> DNA: Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; eCRF: Elektronischer Prüfbogen (Electronic Case Report Form); EKG: Elektrokardiogramm; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; EOT: End of Treatment; ePRO: Patientenberichtete Endpunkte in elektronischer Form (Electronic Patient Reported Outcome); EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensions 5 Levels Questionnaire; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Questionnaire Visual Analogue Scale; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; -CSF: Granulozyten Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte Colony-stimulating Factor); HA: Hepatitis A; HB: Hepatitis B; HCV: Hepatitis C Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life); IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; IMP: Prüfpräparat (Investigational Medicinal Product); IMWG: International Myeloma Working Group; IR: Infusionsbedingte Reaktion; IRC: Independent Review Committee; IRT: Interactive Response Technology; Isa-Rd: Isatuximab in Kombination mit Dexamethason und Lenalidomid; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ISS: International Staging System; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; MDRD: Modifikation der Diät bei Nierenerkrankungen (Modification of Diet in Renal Disease); M-Protein: Monoklonales Protein; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); MRT: Magnetresonanztomografie; NCI: National Cancer Institute; NDMM: Neu diagnostiziertes Multiples Myelom; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PD: Krankheitsprogress (Progressive Disease); PDy: Pharmakodynamik; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PFS2: Progressionsfreies Überleben in der nächsten Therapielinie (Progression-Free Survival on Next Line of Therapy); PK: Pharmakokinetik; PR: Partielle Remission (Partial Response); PRO: Patientenberichteter Endpunkt (Patient Reported Outcomes); PT: Preferred Term nach MedDRA; pTa: Nicht invasives Karzinom der Schleimhaut (Urothel) (Noninvasive Papillary Urothelial Carcinoma); pTis: Carcinoma in situ; pT1: Einwachsen (Infiltration) unter die Schleimhaut (Tumor Invading Into the Lamina Propria); QoL: (Lebensqualität) Quality of Life; R-ISS: Revised International Staging System; RNA: Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid); SAF: Sicherheitsanalyseset (Safety Analysis Set); sCR: Stringent komplette Remission (Stringent Complete Response); sFLC: Freie Leichtkette im Serum (Serum Free Light Chain); SMQs: Standardised MedDRA Queries; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SZT: Stammzelltransplantation; t: Translokation; TEAE: Unter der Behandlung auftretendes unerwünschtes Ereignis (Treatment Emergent Adverse Event); TT1R: Zeit bis zum ersten Ansprechen (Time To First Response); TTBR: Zeit bis zum besten Ansprechen (Time to Best Response); TTP: Zeit bis zur Progression (Time To Progression); UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ULN: Obere Grenze der Norm (Upper Limit of Normal); VAS: Visual Analogue Scale; VGPR: Sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Response); VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; WOCBP: Frau im gebärfähigen Alter (Woman of Childbearing Potential).</p> |                    |

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



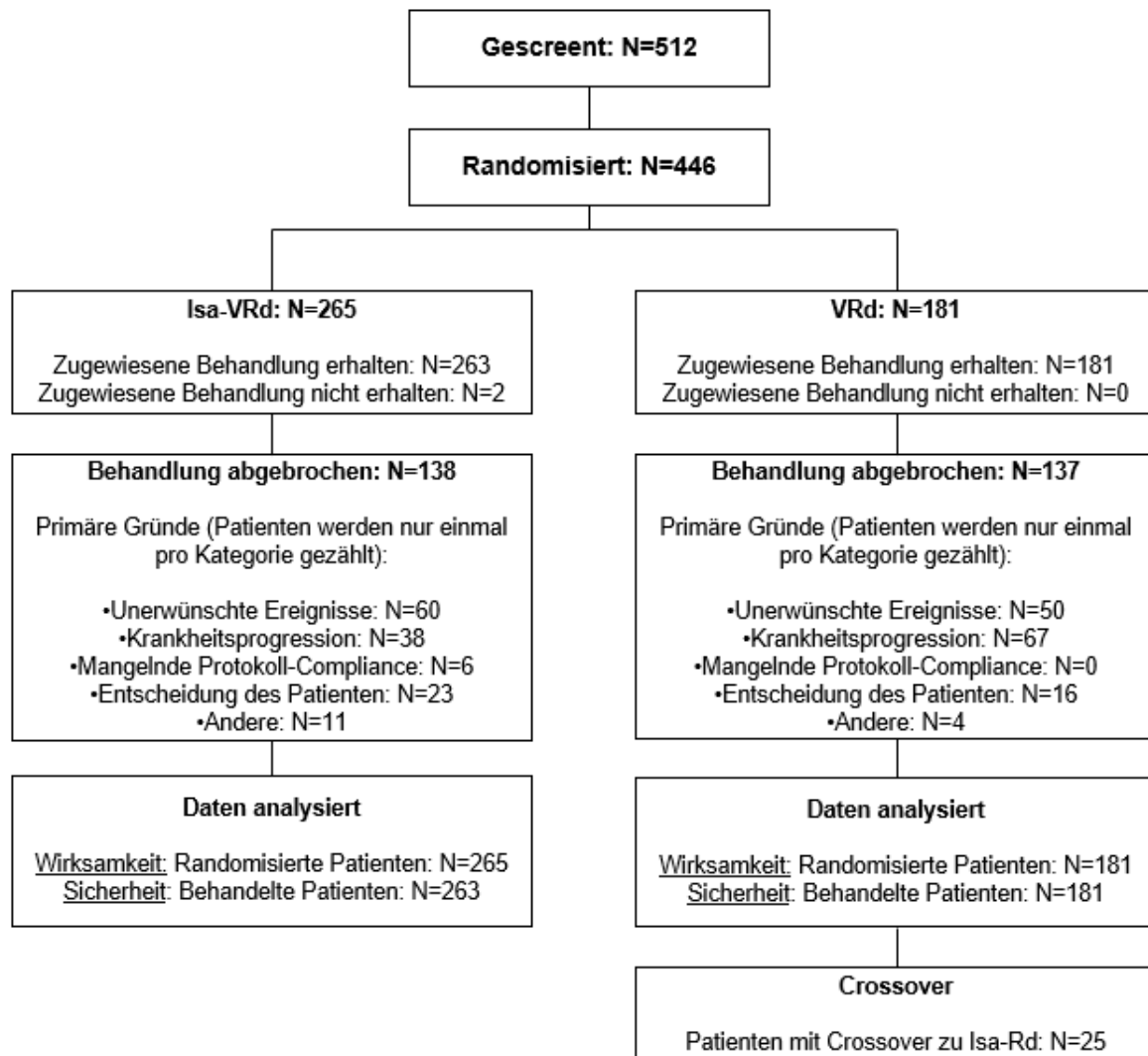


Abbildung 4-104: Flowchart zur IMROZ-Studie (Datenschnitt vom 26.09.2023)

Isa-Rd: Isatuximab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; N: Anzahl der Patienten; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

## Tabelle 4-106 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten der IMROZ-Studie

## Studie: IMROZ

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genaue Benennung der Quelle                       | Kürzel |
|---------------------------------------------------|--------|
| Clinical Study Report (Sanofi 2024a)              | A      |
| Statistical Analysis Plan (Sanofi 2023b)          | B      |
| Amended Clinical Trial Protocol 07 (Sanofi 2023a) | 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 (Isa-VRd:VRd) zugeteilt.

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**☒ **ja**      ☐ **unklar**      ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren Region (Nicht-China vs. China), Alter (<70 Jahre vs. ≥70 Jahre) 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.

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**☐ **ja**      ☐ **unklar**      ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☒ ja      ☐ unklar      ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt, dies galt sowohl für die Patienten als auch für die Behandler. Eine mögliche Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit wurde 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, wurde die Auswertung der Angaben zum Therapieansprechen und zur Krankheitsprogression von einem verblindeten IRC durchgeführt und basierte auf objektiven Kriterien (IMWG-Kriterien).

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ ja      ☐ unklar      ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**☐ ja      ☐ unklar      ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelte sich um eine offene Studie, Patienten waren unverblindet.

---

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

---

Es handelte sich um eine offene Studie, die Prüfarzte waren unverblindet gegenüber der zugewiesenen Behandlung. Diese war den Prüfarzten allerdings nicht im Voraus bekannt, sondern wurde nach Einschluss in die Studie mittels eines computergenerierten zentralisierten Randomisierungssystems zugeteilt.

---

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

Ein Abgleich der Angaben der Quellen der Studie (A, B, C) ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. 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 computergenerierten zentralisierten Randomisierungssystems (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 ergebnisabhängige 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 zu 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 PFS2)**

**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 Committee, IRC) durchgeführt. Im Hinblick auf den Endpunkt PFS2 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 (endpunktspezifische) 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 PFS2 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 offene Studie, allerdings wurden alle Endpunkte durch ein verblindetes unabhängiges Komitee (Independent Review Committee, 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:

---

Nach Krankheitsprogression bestand für geeignete Patienten aus dem Vergleichsarm die Möglichkeit eines crossovers zu einer Therapie mit Isa-Rd. (B,C)

---

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial ist als hoch einzustufen, da der mögliche Behandlungswechsel aus dem Vergleichsarm zu Isa-Rd den Vergleich der Behandlungsarme verzerren kann. Durch das Wissen um die Behandlung durch den Patienten und den Arzt (Open-Label-Design) ist keine Beeinflussung der

Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben zu erwarten. 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. Insgesamt ergibt sich hieraus ein hohes 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 offene Studie, allerdings wurde die Bewertung des Endpunkts durch ein verblindetes unabhängiges Komitee (Independent Review Committee, IRC) durchgeführt.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

Die Datenauswertung des Endpunkts 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 (endpunktspezifische) 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 offene Studie, allerdings wurde die Bewertung des Endpunkts durch ein verblindetes unabhängiges Komitee (Independent Review Committee, IRC) durchgeführt.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja**                      ☐ **unklar**                      ☐ **nein**

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

Die Datenauswertung des Endpunkts ‚Zeit bis zum ersten Ansprechen‘ 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 (endpunktspezifische) 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 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 offene Studie, allerdings wurde die Bewertung des Endpunkts durch ein verblindetes unabhängiges Komitee (Independent Review Committee, IRC) durchgeführt.

##### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Datenauswertung des Endpunkts 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 (endpunktspezifische) 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 herangezogen wurden, in einem Zentrallabor mittels eines standardisierten Verfahrens 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 offene Studie, allerdings wurde die Bewertung des Endpunkts durch ein verblindetes unabhängiges Komitee (Independent Review Committee, IRC) durchgeführt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

Die Datenauswertung des Endpunkts TTP erfolgte auf Basis der ITT-Population. Dafür wurden gemäß ITT-Prinzip alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ 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 (endpunktspezifische) 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 der ITT-Population mit Werten zu Baseline und mindestens einem nachfolgenden Messwert berücksichtigt.

---

**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 (endpunktspezifische) 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: Die Analyse erfolgte auf Basis des ITT-Prinzips. 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 der ITT-Population mit Werten zu Baseline und mindestens einem nachfolgenden Messwert berücksichtigt.

**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 (endpunktspezifische) 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: Die Analyse erfolgte auf Basis des ITT-Prinzips. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist auszuschließen. Dementgegen besteht ein Risiko für die Beeinflussung des Ergebnisses durch das Wissen des Patienten um die Behandlung. Es konnten keine weiteren Aspekte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial identifiziert werden. Insgesamt ergibt sich hieraus ein hohes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20.

**Endpunkt: EQ-5D VAS****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei diesem subjektiv beurteilten Endpunkt ist der Patient selbst der Endpunkterheber. Da die Patienten nicht verblindet waren, ist dementsprechend auch die Erhebung des Endpunkts EQ-5D VAS nicht verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Bei der Auswertung des Endpunkts wurden alle Patienten der ITT-Population mit Werten zu Baseline und mindestens einem nachfolgenden Messwert berücksichtigt.

**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 (endpunktspezifische) 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: Die Analyse erfolgte auf Basis des ITT-Prinzips. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist auszuschließen. Dementgegen besteht ein Risiko für die Beeinflussung des Ergebnisses durch das Wissen des Patienten um die Behandlung. Es konnten keine weiteren Aspekte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial identifiziert werden. Insgesamt ergibt sich hieraus ein hohes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D VAS.

---

## Endpunkte: Unerwünschte Ereignisse (UE)

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja      ☐ unklar      ☒ 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 dokumentierte, war 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 (SAF). 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. Mit einer Übereinstimmung von 99,2 % für den Isa-VRd- und 100 % für den VRd-Arm entspricht das SAF weitgehend der ITT-Population. 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 (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden.

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

|                                             |                                          |                                        |
|---------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> niedrig            | <input checked="" type="checkbox"/> hoch | Jegliche UE                            |
| <input type="checkbox"/> niedrig            | <input checked="" type="checkbox"/> hoch | Milde und moderate UE (CTCAE Grad 1-2) |
| <input checked="" type="checkbox"/> niedrig | <input type="checkbox"/> hoch            | Schwere UE (CTCAE Grad 3-4)            |
| <input checked="" type="checkbox"/> niedrig | <input type="checkbox"/> hoch            | Schwerwiegende UE (SUE)                |
| <input checked="" type="checkbox"/> niedrig | <input type="checkbox"/> hoch            | UE, 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. Mit einer Übereinstimmung von 99,2 % für den Isa-VRd- und 100 % für den VRd-Arm entspricht das SAF weitgehend der ITT-Population. Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifische) 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 Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

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

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

---

---

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

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---