

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daratumumab (Darzalex®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 4 A

*Daratumumab in Kombination mit Bortezomib,
Melphalan und Prednison für die Behandlung
erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem
Multiplen Myelom, die für eine autologe
Stammzelltransplantation nicht geeignet sind*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.09.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	10
Abkürzungsverzeichnis.....	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	18
4.2 Methodik.....	37
4.2.1 Fragestellung.....	37
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	39
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	44
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	44
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	44
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	45
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	46
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	47
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.....	51
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	51
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierung.....	52
4.2.5.2.3 Analyse Populationen.....	62
4.2.5.2.4 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik.....	63
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	65
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	66
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	66
4.2.5.5.1 Übersicht über die Subgruppen.....	67
4.2.5.5.2 Methodik der Subgruppenanalysen.....	69
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	70
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	72
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	72
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	74
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	76
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	79
4.3.1.2.1.1 Studiendesign.....	89

4.3.1.2.1.2	Studienpopulation.....	89
4.3.1.2.1.3	Intervention.....	99
4.3.1.2.1.4	Vergleichstherapien.....	100
4.3.1.2.1.5	Dauer der Studie.....	132
4.3.1.2.1.6	Analysezeitraum.....	133
4.3.1.2.1.7	Endpunkte.....	133
4.3.1.2.1.8	Patientencharakteristika.....	134
4.3.1.2.1.9	Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	134
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	135
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	137
4.3.1.3.1	Endpunkt – RCT.....	138
4.3.1.3.1.1	Mortalität – Gesamtüberleben – RCT.....	139
4.3.1.3.1.2	Morbidität – Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT.....	145
4.3.1.3.1.3	Morbidität – Zeit bis zur Krankheitsprogression – RCT.....	150
4.3.1.3.1.4	Morbidität – Ansprechen – RCT.....	153
4.3.1.3.1.5	Morbidität – Minimale Resterkrankung (MRD)-Negativität – RCT.....	166
4.3.1.3.1.6	Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – RCT.....	169
4.3.1.3.1.7	Morbidität – EQ-5D VAS – RCT.....	174
4.3.1.3.1.8	Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – RCT.....	183
4.3.1.3.1.9	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – RCT	197
4.3.1.3.1.10	Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	205
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	287
4.3.1.3.2.1	Übersicht über die Subgruppen und Methodik der Subgruppenanalysen.....	287
4.3.1.3.2.2	Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von Subgruppenmerkmalen.....	288
4.3.1.3.2.3	Begründung für die Nicht-Durchführung von Meta-Analysen	289
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen zu den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität.....	289
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalyse zu Morbidität – EQ-5D VAS.....	299
4.3.1.3.2.6	Subgruppenanalyse zu Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen.....	305
4.3.1.3.2.7	Subgruppenanalysen zu Gesundheitsbezogener Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen.....	317
4.3.1.3.2.8	Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse.....	327
4.3.1.3.2.9	Zusammenfassung der Subgruppenanalysen.....	331
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	334
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	339
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	339
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	339
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	339
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	340

4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	340
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	342
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	342
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	343
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	343
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	344
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	344
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	345
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	345
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	346
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	346
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	346
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	346
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	347
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	347
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	348
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	348
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	348
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	364
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	364
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	364
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	364
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	365
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	365
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	366
4.7	Referenzliste.....	367
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		374
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		379
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		381
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		382
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		406
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		438
Anhang 4-G : Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen und zeitadjustierten Analysen		475
Anhang 4-H : Darstellung der Studie VISTA.....		547

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Studienergebnisse.....	22
Tabelle 4-2: Einschlusskriterien sowie Begründung für die Studienbewertung	42
Tabelle 4-3: Analyse-Populationen in der Studie ALCYONE	63
Tabelle 4-4: Subgruppen für die Studie ALCYONE	67
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-12: Übersicht Altersverteilung in der Studie ALCYONE	91
Tabelle 4-13: Ergebnissen zur deutschen Versorgungsrealität	92
Tabelle 4-14: Übersicht Anteil der Patientengruppen an der Subgruppe EMA-Population	93
Tabelle 4-15: Übersicht über die Ergebnisse aus ALCYONE mit D-VMP vs. VMP	95
Tabelle 4-16: Gesamtüberleben unter den verschiedenen VMP-Regimen (Daten basieren auf den Patientendaten der jeweiligen Studiendatenbanken).....	104
Tabelle 4-17: Raten an peripheren Neuropathien und Therapieabbrüchen unter den verschiedenen VMP-Regimen (ohne Erhaltungstherapie) (Daten basieren auf den Patientendaten der jeweiligen Studiendatenbanken).....	106
Tabelle 4-18: Charakterisierung des VISTA-VMP-Armes und des ALCYONE-VMP-Armes für den historischen Vergleich mit Individualdaten	110
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Mortalität – Gesamtüberleben ALCYONE-VMP vs VISTA-VMP aus dem historischen Vergleich mit Individualdaten	115
Tabelle 4-20: Kumulative Bortezomib-Dosis in den VMP-Dosierungsregimen der Studien ALCYONE und VISTA	118
Tabelle 4-21: Reduktion der Konzentration des M-Proteins im Urin nach Behandlung mit dem ALCYONE-VMP- oder VISTA-VMP-Regime	119
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über Unerwünschte Ereignisse aus dem historischen Vergleich mit Individualdaten ALCYONE-VMP vs. VISTA-VMP...	121

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen</i> nach MedDRA SOC und PT aus dem historischen Vergleich mit Individualdaten ALCYONE-VMP vs. VISTA-VMP	123
Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Mortalität – Gesamtüberleben.....	139
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität – Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Mortalität – Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-29: Operationalisierung von Morbidität – PFS	145
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Morbidität – PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	147
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Morbidität – Zeit bis zur Krankheitsprogression	150
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Zeit bis zur Krankheitsprogression in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Morbidität – Zeit bis zur Krankheitsprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-35: Operationalisierung von Morbidität – Ansprechrate	153
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Ansprechrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Morbidität – Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Tabelle 4-38: Operationalisierung von Morbidität – Zeit bis zum ersten Ansprechen.....	160
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Zeit bis zum ersten Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Morbidität – Zeit bis zum ersten Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	162
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Morbidität – Dauer des Ansprechens.....	163
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Dauer des Ansprechens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	164
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Morbidität – Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Tabelle 4-44: Operationalisierung von Morbidität – MRD-Negativität	166
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – MRD-Negativität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	167

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Morbidität – MRD-Negativität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	168
Tabelle 4-47: Operationalisierung von Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie	169
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	169
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	171
Tabelle 4-50: Operationalisierung von Morbidität – EQ-5D VAS	174
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	175
Tabelle 4-52: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EQ-5D-5L für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie ALCYONE, 1. Datenschnitt	176
Tabelle 4-53: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EQ-5D-5L für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie ALCYONE, 3. Datenschnitt	178
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Morbidität – EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	180
Tabelle 4-55: Operationalisierung von Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen ...	183
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	184
Tabelle 4-57: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie ALCYONE, 1. Datenschnitt	185
Tabelle 4-58: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie ALCYONE, 3. Datenschnitt	187
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Morbidität – Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen um eine MCID ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Morbidität – Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen um eine MCID ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	192
Tabelle 4-61: Operationalisierung von Gesundheitsbezogener Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen	197
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	198
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen um MCID ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	199
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen um MCID ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	201

Tabelle 4-65: Operationalisierung von Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse.....	205
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	207
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	209
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Verträglichkeit – Jegliche unerwünschten Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 10 % nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 1. Datenschnitt	224
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Verträglichkeit – Jegliche unerwünschten Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 10 % nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 2. Datenschnitt	230
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Verträglichkeit – Jegliche unerwünschten Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 10 % nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt	237
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Verträglichkeit – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Häufigkeit ≥ 5 % nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 1. Datenschnitt	243
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Verträglichkeit – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Häufigkeit ≥ 5 % nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 2. Datenschnitt	246
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Verträglichkeit – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Häufigkeit ≥ 5 % nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt	249
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Verträglichkeit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 2 % nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 1. Datenschnitt	253
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Verträglichkeit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 2 % nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 2. Datenschnitt	256
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Verträglichkeit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 2 % nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt	259
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen mit einer Häufigkeit ≥ 1 % nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 1. Datenschnitt	262
Tabelle 4-78: Ergebnisse für Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen mit einer Häufigkeit ≥ 1 % nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 2. Datenschnitt	264
Tabelle 4-79: Ergebnisse für Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen mit einer Häufigkeit ≥ 1 % nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt	266

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen (nur für den D-VMP-Arm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	270
Tabelle 4-81: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (als SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	273
Tabelle 4-82: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie NEC (als HLT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	276
Tabelle 4-83: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutungen (als SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	279
Tabelle 4-84: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Tumorlysesyndrom (als SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	282
Tabelle 4-85: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sekundärmalignome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	285
Tabelle 4-86: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte Gesamtüberleben, PFS, Zeit bis zur Krankheitsprogression, Gesamtansprechrate, Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens, MRD-Negativität und Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie	290
Tabelle 4-87: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt Gesamtüberleben	292
Tabelle 4-88: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt PFS... 293	
Tabelle 4-89: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt Zeit bis zur Krankheitsprogression	294
Tabelle 4-90: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Zeit bis zum ersten Ansprechen	296
Tabelle 4-91: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt Dauer des Ansprechens.....	297
Tabelle 4-92: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie	298
Tabelle 4-93: Ergebnisse der Interaktionstests der EQ-5D VAS	299
Tabelle 4-94: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt Verbesserung der EQ-5D VAS um eine MCID ≥ 7 und 10 Punkte.....	301
Tabelle 4-95: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt Verschlechterung der EQ-5D VAS um MCID ≥ 7 und ≥ 10 Punkte	303
Tabelle 4-96: Ergebnisse der Interaktionstests des EORTC QLQ-C30 für eine Verbesserung der Symptomskalen um eine MCID ≥ 10 Punkte	306
Tabelle 4-97: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen um eine MCID ≥ 10 Punkte	308

Tabelle 4-98: Ergebnisse der Interaktionstests des EORTC QLQ-C30 für eine Verschlechterung der Symptomskalen um eine MCID ≥ 10 Punkte	313
Tabelle 4-99: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen um eine MCID ≥ 10 Punkte	315
Tabelle 4-100: Ergebnisse der Interaktionstests des EORTC QLQ-C30 für eine Verbesserung der Funktionsskalen um MCID ≥ 10 Punkte.....	318
Tabelle 4-101: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen um MCID ≥ 10 Punkte	320
Tabelle 4-102: Ergebnisse der Interaktionstests des EORTC QLQ-C30 für eine Verschlechterung der Funktionsskalen um MCID ≥ 10 Punkte	324
Tabelle 4-103: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen um eine MCID ≥ 10 Punkte	326
Tabelle 4-104: Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunktkategorie Verträglichkeit	327
Tabelle 4-105: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunktkategorie Verträglichkeit	329
Tabelle 4-106: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	340
Tabelle 4-107: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	340
Tabelle 4-108: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	341
Tabelle 4-109: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	341
Tabelle 4-110: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	342
Tabelle 4-111: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	344
Tabelle 4-112: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	344
Tabelle 4-113: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	345
Tabelle 4-114: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	346
Tabelle 4-115: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens	350
Tabelle 4-116: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	364
Tabelle 4-117 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ALCYONE	406
Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ALCYONE (54767414MMY3007)	439
Tabelle 4-119 (Anhang): Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen	439

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Abbildung 4-2: VMP-Dosierungsregime in den Studien ALCYONE und VISTA	101
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier Kurven in Abhängigkeit vom verwendeten VMP-Dosierungsregime.....	103
Abbildung 4-4: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der erzielten kumulativen Bortezomib-Dosis in der Studie VISTA (VMP vs. MP).....	105
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben, ALCYONE-VMP vs. VISTA-VMP, historischer Vergleich mit Individualdaten	117
Abbildung 4-6: Zeitliche Veränderung der Mittelwerte der Konzentration des M-Proteins im Urin	120
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, ALCYONE-VMP vs. VISTA-VMP, historischer Vergleich mit Individualdaten.....	124
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen in der SOC Erkrankungen des Nervensystems, ALCYONE-VMP vs. VISTA-VMP, historischer Vergleich mit Individualdaten.....	125
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, ALCYONE-VMP vs. VISTA-VMP, historischer Vergleich mit Individualdaten.....	126
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen in der PT Periphere sensorische Neuropathie, ALCYONE-VMP vs. VISTA-VMP, historischer Vergleich mit Individualdaten.....	127
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen in der PT Diarrhoe, ALCYONE-VMP vs. VISTA-VMP, historischer Vergleich mit Individualdaten	128
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für <i>Gesamtüberleben</i> , 1. Datenschnitt, ITT-Population, stratifizierte Analyse	142
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für <i>Gesamtüberleben</i> , 2. Datenschnitt, ITT-Population, stratifizierte Analyse	143
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für <i>Gesamtüberleben</i> , 3. Datenschnitt, ITT-Population, stratifizierte Analyse	144
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für <i>PFS</i> , 1. Datenschnitt, ITT-Population, Erhebung mittels validiertem computergeschützten Algorithmus, stratifizierte Analyse.....	148
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für <i>PFS</i> , 3. Datenschnitt, ITT-Population, Erhebung mittels validiertem computergeschützten Algorithmus, stratifizierte Analyse.....	149
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> , 1. Datenschnitt, ITT-Population.....	172

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für <i>Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie</i> , 3. Datenschnitt, ITT-Population.....	173
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue (MCID ≥ 10 Punkte), 3. Datenschnitt, ITT-Population.....	196
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> , 1. Datenschnitt, Safety-Population.....	212
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> , 2. Datenschnitt, Safety-Population.....	213
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> , 3. Datenschnitt, Safety-Population.....	214
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)</i> , 1. Datenschnitt, Safety-Population.....	215
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE- Grad ≥ 3)</i> , 2. Datenschnitt, Safety-Population.....	216
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE- Grad ≥ 3)</i> , 3. Datenschnitt, Safety-Population.....	217
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> , 1. Datenschnitt, Safety-Population.....	218
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> , 2. Datenschnitt, Safety-Population.....	219
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> , 3. Datenschnitt, Safety-Population.....	220
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für <i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen</i> , 1. Datenschnitt, Safety-Population.....	221
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für <i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen</i> , 2. Datenschnitt, Safety-Population.....	222
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für <i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen</i> , 3. Datenschnitt, Safety-Population.....	223
Abbildung 4-32: Flowchart zur Studie ALCYONE (1. Datenschnitt: 2. Interimsanalyse 12.06.2017, Safety-Population).....	435
Abbildung 4-33: Flowchart zur Studie ALCYONE (2. Datenschnitt: 120-Tage- Sicherheitsdatenschnitt 12.10.2017, Safety-Population).....	436
Abbildung 4-34: Flowchart zur Studie ALCYONE (3. Datenschnitt: 12.06.2018, Safety- Population)	437

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
biw	zweimal wöchentlich (biweekly)
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CRAB	Hyperkalzämie (C), Niereninsuffizienz (R), Anämie (A), Knochenbeteiligung (B)
CrCl	Creatinine Clearance
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
D-VMP	Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
EMN	European Myeloma Network
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EQ-5D-5L	EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels
ESMO	European Society for Medical Oncology
etc.	et cetera
EU	Europäische Union

EU-CTR	European Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
FEV1	Einsekundenkapazität (Forced Expiratory Volume in 1 second)
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FLC	Freie Leichtketten (Free Light Chain)
g	Gramm
ggf.	gegebenenfalls
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
h	Stunde
HIV	Humanes Immundefizienzvirus (Human Immunodeficiency Virus)
HLT	Begriff hoher Ebene (High Level Term)
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life)
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IgA	Immunglobulin A
IgD	Immunglobulin D
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IMWG	International Myeloma Working Group
IPD	Individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	Internationales Staging System (International Staging System)
ITT	Intention to treat
i.v.	intravenös
IWRS	Interactive Web Response System
Kat.	Kategorien
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall

KOF	Körperoberfläche
l	Liter
M-Protein	Monoklonales Protein
MCID	Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference)
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
min	Minute
mind.	mindestens
ml	Milliliter
MM	Multiples Myelom
mmol	Millimol
MP	Melphalan+Prednison
M-Protein	Monoklonales Protein
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
m ²	Quadratmeter
n	Anzahl gültiger Beobachtungen
N	Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population
NA	nicht abschätzbar
n. b.	nicht berichtet
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NCT	National Clinical Trial
NDMM TE	Neu diagnostizierte Patienten mit einem Multiplen Myelom die als geeignet für eine ASCT eingeschätzt wurden bzw. eine ASCT erhielten
NDMM TIE	Neu diagnostizierte Patienten mit einem Multiplen Myelom, die als <u>nicht</u> geeignet für eine ASCT eingeschätzt wurden bzw. <u>keine</u> ASCT erhielten

NEC	Nicht an anderer Stelle klassifiziert (not elsewhere classified)
NYHA	New York Heart Association
o. g.	oben genannt
OR	Odds Ratio
ORR	Gesamtansprechrate (Overall Response Rate)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
p. o.	per os
POEMS	Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein und Hautveränderungen
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PS	Performance Status
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
qw	einmal wöchentlich
RCT	Randomisierte Kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
s.c.	subkutan
sCR	Stringentes Komplettes Ansprechen (stringent Complete Response)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SMQ	Standardisierte MedDRA Abfrage (Standardised MedDRA Queries)
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
t	Zeit
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u. a.	unter anderem
UE	Unerwünschte Ereignisse
ULN	Oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal)
USA	United States of America
VAS	Visuelle Analogskala

VerfO	Verfahrensordnung
VGPR	Sehr Gutes Partielles Ansprechen (Very Good Partial Response)
VMP	Bortezomib+Melphalan+Prednison
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Gemäß § 35a Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) soll der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für den Wirkstoff Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (D-VMP) bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) nicht geeignet sind, bewertet werden.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie lautet:

- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison (VMP)

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

oder

- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison.

Datenquellen

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

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab im Sinne des § 35a SGB V wird auf Basis der Zulassungsstudien 54767414MMY3007 (Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison vs. Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison, NCT02195479, im Folgenden „ALCYONE“) bewertet (1). Die ALCYONE-Studie ist eine multizentrische, offene, randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studie.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Ableitung des medizinischen Nutzens und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet werden prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien eingeschlossen, die Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison im zu bewertenden Anwendungsgebiet untersuchen. Die Dosierung der Substanzkombination richtet sich nach der Fachinformation von Daratumumab. In Frage kommende Studien liefern Ergebnisse in den Endpunktkategorien Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Eine Einschränkung der Studiendauer wird nicht vorgenommen. Die Studien können abgeschlossen oder noch laufend sein, es müssen jedoch Ergebnisse in Form von Vollpublikationen oder Berichten vorliegen, die eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen.

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

Die Aussagekraft der zugrunde gelegten ALCYONE-Studie wird gemäß den in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) (2) vorgegebenen Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotentials bewertet. Die Bewertungsgrundlage bilden die Studienprotokolle, die statistischen Analysepläne, die Studienberichte sowie die Registereinträge zur ALCYONE-Studie.

Methodische Qualität (Anhang 4-F)

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

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

Informationssynthese und -analyse

Die eingeschlossenen Studien werden anhand eines Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement 2010 (Items 2b bis 14) beschrieben und in einem Flow-Chart dargestellt (Anhang 4-E). Es erfolgt die Beschreibung von Studienziel, Methodik (Design, Charakteristika der Studienteilnehmer, Intervention(en), Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung der Behandlungsfolge, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (Allocation Concealment), Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und der Ergebnisdarstellung (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung). Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der eingeschlossenen Studien werden berichtet. Die Ergebnisse der in die Bewertung einbezogenen Endpunkte werden den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit zugeordnet und zusammenfassend beschrieben. Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wird nicht durchgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für den Wirkstoff Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (D-VMP) im zu bewertenden Anwendungsgebiet, werden im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison (VMP) bewertet.

Folgende Endpunkte werden in der Studie ALCYONE erhoben und werden in diesem Dossier berichtet:

- Mortalität:
 - *Gesamtüberleben*
- Morbidität:
 - *Progressionsfreies Überleben (PFS)*
 - *Zeit bis zur Krankheitsprogression*
 - *Ansprechen*
 - *Ansprechrate*
 - *Zeit bis zum (ersten) Ansprechen*
 - *Dauer des Ansprechens*
 - *Anteil der Patienten mit minimaler Resterkrankung (minimal residual disease, (MRD)-Negativität)*
 - *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*
 - *EuroQol 5 Dimensions (EQ-5D) Visuelle Analogskala (VAS)*
 - *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30 (EORTC QLQ-C30) Symptomskalen*

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
 - o *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand*
 - o *EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen*
- Verträglichkeit:
 - o *Unerwünschte Ereignisse (UE)*
(für jede der genannten Gesamtraten erfolgt eine ergänzende detaillierte Darstellung der primären Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und der zugehörigen Bevorzugten Begriffe (Preferred Term, PT) gemäß des Medizinischen Wörterbuchs für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA))
 - *Jegliche unerwünschten Ereignisse*
 - *Schwere unerwünschte Ereignisse Common Toxicity Criteria Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3*
 - *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*
 - *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*
 - *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse*

Folgende Endpunkte werden als patientenrelevant angesehen und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen:

- *Gesamtüberleben*
- *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*
- *EQ-5D VAS*
- *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen*
- *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand*
- *EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen*
- *Schwere unerwünschte Ereignisse*
- *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*
- *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*
- *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse*

Für die Studie ALCYONE werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ergebnisse der Auswertung von drei Datenschnitten berichtet.

Der **erste Datenschnitt** entspricht der zweiten Interimsanalyse wie im Statistischen Analyseplan vorgesehen (12.06.2017).

Der **zweite Datenschnitt** wurde von unabhängiger Stelle, der US-amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) angefordert (12.10.2017).

Der **dritte Datenschnitt** wurde exakt ein Jahr nach dem ersten Datenschnitt angefertigt (12.06.2018) und wird unter anderem für eine Publikation auf dem jährlich im Dezember stattfindenden Jahrestagung der *American Society of Hematology* genutzt.

Alle verfügbaren Endpunkte der unterschiedlichen Datenschnitte werden für alle drei Datenschnitte dargestellt. Der Zusatznutzen wird anhand des **dritten Datenschnittes** abgeleitet, da er die reifsten und belastbarsten Daten zeigt.

In Tabelle 4-1 werden die Ergebnisse der Studie ALCYONE zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-1: Übersicht der Studienergebnisse

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten ALCYONE (D-VMP vs. VMP)	
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert zum 3. Datenschnitt ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
Mortalität	
Gesamtüberleben 3. Datenschnitt	Wahrscheinlichkeit: Hinweis Zusatznutzen, Ausmaß: Beträchtlich
NA vs. NA Monate HR=0,68; 95 %-KI: [0,486; 0,949]; p=0,0234	
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben (PFS) 3. Datenschnitt	
NA vs.19,1 Monate HR=0,43; 95 %-KI: [0,35; 0,54]; p<0,0001	
Zeit bis zur Krankheitsprogression 3. Datenschnitt	
NA vs.19,8 Monate HR=0,37; 95 %-KI: [0,29; 0,47]; p<0,0001	
Ansprechen 3. Datenschnitt	
≥CR: D-VMP 45,1 % vs. VMP 25,3 % OR=2,45; 95 %-KI: [1,78; 3,37]; p<0,0001 ≥VGPR: D-VMP 72,9 % vs. VMP 49,7 % OR=2,71; 95 %-KI: [1,98; 3,71]; p<0,0001 ≥PR (ORR): D-VMP 90,9 % vs. VMP 73,9 % OR=3,55; 95 %-KI: [2,30; 5,49]; p<0,0001	
Zeit bis zum ersten Ansprechen 3. Datenschnitt	
0,8 vs.1,4 Monate HR=1,79; 95 %-KI: [1,51; 2,11]; p <0,0001	
Dauer des Ansprechens 3. Datenschnitt	
NA vs. 21,1 Monate HR=0,43; 95 %-KI: [0,33; 0,56]; p <0,0001	
MRD-Negativität (10 ⁻⁵) 1. Datenschnitt	
22,3 % vs. 6,2 % OR=4,36; 95 %-KI: [2,64; 7,21]; p<0,0001	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten ALCYONE (D-VMP vs. VMP)	
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert zum 3. Datenschnitt ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie 3. Datenschnitt	Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
NA vs. 25,9 Monate HR=0,41; 95 %-KI: [0,32; 0,54]; p<0,0001	Zusatznutzen, Ausmaß: Nicht quantifizierbar
EQ-5D VAS 3. Datenschnitt - Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 7, ≥ 10	Kein Zusatznutzen
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung	
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen 3. Datenschnitt – Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 10	Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt Zusatznutzen, Ausmaß: Gering
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Verschlechterung, MCID ≥ 10 Fatigue	
NA vs. 15,9 Monate HR=0,74; 95 %-KI: [0,58; 0,94]; p=0,0150	
In weiteren Skalen keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung	Kein Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität 3. Datenschnitt	
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 10	Kein Zusatznutzen
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung	
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 10	Kein Zusatznutzen
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung	
Verträglichkeit 3. Datenschnitt	
Schwerwiegende UE	Kein Schaden
NA vs. NA Monate HR=1,20; 95 %-KI: [0,93; 1,54]; p=0,1540	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	Kein Schaden
0,6 vs. 1,0 Monate HR=1,07; 95 %-KI: [0,90; 1,27]; p=0,4315	
UE, die zum Therapieabbruch führen	Wahrscheinlichkeit: Hinweis
NA vs. NA Monate HR=0,48; 95 %-KI: [0,26; 0,86]; p=0,0134	Zusatznutzen, Ausmaß: Beträchtlich

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten ALCYONE (D-VMP vs. VMP)	
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert zum 3. Datenschnitt ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
Weitere Betrachtungen zu unerwünschten Ereignissen	
SOC <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> <i>Jegliche UE</i> HR=1,43; 95 %-KI: [1,17; 1,75]; p=0,0004 PT <i>Pneumonie</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i> HR=1,47; 95 %-KI: [1,03; 2,10]; p=0,0325	
SOC <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</i> <i>Jegliche UE</i> HR=1,91; 95 %-KI: [1,43; 2,55]; p<0,0001	
HLT <i>Periphere Neuropathien NEC</i> <i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> D-VMP n/N=0/346; (0 %) vs. VMP n/N=7/354; (2 %)	
PT-Aggregation <i>Infusionsreaktionen</i> <i>Jegliche UE</i> D-VMP n/N=99/346; (28,6 %)	
a: Es werden die Ergebnisse der Endpunkte zum 3. Datenschnitt berichtet, bis auf den Endpunkt MRD-Negativität (10⁻⁵), der zum 1. Datenschnitt berichtet wird. Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; HLT: Begriff hoher Ebene (High Level Term); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; NEC: Nicht an anderer Stelle klassifiziert (not elsewhere classified); OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SMQ: Standardisierte MedDRA Abfrage (standardised MedDRA Queries); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison; vs: versus.	

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Verlängerung des *Gesamtüberlebens*, d. h. die Verzögerung des Ereignisses Tod, ist ein unbestritten patientenrelevanter Endpunkt und das primäre Therapieziel. Nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 27,79 Monaten wird das mediane *Gesamtüberleben* in der Studie ALCYONE in keinem Studienarm erreicht. Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 32 % zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,68; 95 %-KI: [0,486; 0,949]; p=0,0234).

Aufgrund der moderaten Verlängerung der Überlebensdauer ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Morbidität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, der *EQ-5D VAS* und den *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* abgeleitet. Außerdem werden die klinisch relevanten Endpunkte *PFS*, *Ansprechen*, *Zeit bis zum ersten Ansprechen* und *Dauer des Ansprechens*, Erreichen der *MRD-Negativität*, und *Zeit bis zur Krankheitsprogression* dargestellt.

Progressionsfreies Überleben

In Verbindung mit dem Ansprechen auf eine Therapie stellt auch *PFS* einen wichtigen Parameter dar, der Arzt und Patient als wertvoller Indikator für den Erfolg einer Therapie dient. Das mediane *PFS* wird in der Studie ALCYONE in dem Behandlungsarm mit Daratumumab noch nicht erreicht. Im Kontrollarm beträgt das mediane *PFS* 19,1 Monate. Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich eine statistisch hoch signifikante Reduktion des Risikos eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben um 57 % zugunsten des Studienarmes mit Daratumumab (HR=0,43; 95 %-KI: [0,35; 0,54]; p<0,0001).

Zeit bis zur Krankheitsprogression

Die *Zeit bis zur Krankheitsprogression* ist ein weiterer Endpunkt, der in klinischen Studien erhoben wird, um das Gesamtüberleben beim progredienten Multiplen Myelom zu prognostizieren (3). In der Studie ALCYONE werden im Behandlungsarm mit Daratumumab 104 Ereignisse beobachtet (29,7 %), während im Kontrollarm 195 Ereignisse auftreten (54,8 %). Die mediane *Zeit bis zur Krankheitsprogression* wird im Behandlungsarm mit Daratumumab nicht erreicht und beträgt 19,8 Monate im Kontrollarm. Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich eine statistisch hoch signifikante Reduktion des Risikos eine Krankheitsprogression zu erleiden um 63 % zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,37; 95 %-KI: [0,29; 0,47]; p<0,0001).

Ansprechen

Ansprechraten ($\geq CR/\geq VGPR/\geq PR$ (ORR)): Das Ansprechen auf die Therapie ist der erste messbare Erfolg einer Behandlung und gibt Auskunft über die Wirksamkeit und den Erfolg einer Therapie. Die Reduktion der Myelomzellen im Knochenmark und die damit einhergehende Verminderung der Tumorlast ist wesentlich, um die krankheitsassoziierte Morbidität und die damit verbundene Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu verringern. Der Reduktion der Myelomzellen folgt kausal die Verringerung der Produktion organschädigender Monoklonaler Proteine (M-Proteine). In der Studie ALCYONE zeigt der Behandlungsarm mit Daratumumab im Vergleich zum Kontrollarm für die Ansprechraten $\geq CR$, $\geq VGPR$ und $\geq PR$ einen statistisch hoch signifikanten Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab.

$\geq CR$: D-VMP 45,1 % vs. VMP 25,3 %; OR=2,45; 95 %-KI: [1,78; 3,37]; $p < 0,0001$
 $\geq VGPR$: D-VMP 72,9 % vs. VMP 49,7 %; OR=2,71; 95 %-KI: [1,98; 3,71]; $p < 0,0001$
 $\geq PR$ (ORR): D-VMP 90,9 % vs. VMP 73,9 %; OR=3,55; 95 %-KI: [2,30; 5,49]; $p < 0,0001$

Zeit bis zum ersten Ansprechen: Das Ansprechen soll möglichst rasch und umfassend erfolgen, da sich mit der raschen Verringerung der Tumorlast eine schnelle Besserung der krankheitsassoziierten Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität einstellt. Somit ist die *Zeit bis zum ersten Ansprechen* ein relevanter Wirksamkeitsendpunkt in der Therapie des Multiplen Myeloms. In der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum ersten Ansprechen* kann ein Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab im Vergleich zum Kontrollarm beobachtet werden. Die mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen beträgt dabei 0,8 Monate im Behandlungsarm mit Daratumumab und 1,4 Monate im Kontrollarm. Dieser Unterschied ist statistisch hoch signifikant (HR=1,79; 95 %-KI: [1,51; 2,12]; $p < 0,0001$).

Dauer des Ansprechens: Je länger die Zeitspanne anhält, in der die Gefahr einer Krankheitsprogression reduziert wird, desto mehr profitiert der Patient von der Therapie. Sowohl die Tiefe des Ansprechens als auch die Dauer des Ansprechens sind prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben der betroffenen Patienten (4). Im Endpunkt *Dauer des Ansprechens* zeigt sich ein Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab gegenüber dem Kontrollarm. Die mediane Dauer des Ansprechens wird in dem Behandlungsarm mit Daratumumab nicht erreicht und beträgt 21,1 Monate im Kontrollarm. Dieser Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab ist statistisch hoch signifikant (HR=0,43; 95 %-KI: [0,33; 0,56]; $p < 0,0001$).

MRD-Negativität

Die *MRD-Negativität* wird inzwischen als wichtigster Marker für ein tiefes Ansprechen, verlängertes PFS und Gesamtüberleben angesehen (5-7). Sie kann als neuer Endpunkt nach Ansicht der EMA zur Bewertung des Ansprechens in Studien aufgenommen und für die Zulassung herangezogen werden (8). Auch der G-BA sieht in der MRD-Negativität bei unbehandelten Patienten mit Multiplem Myelom einen Prognosefaktor und befürwortet eine Darstellung der Ergebnisse (9). Eine entsprechende Empfehlung findet sich auch in den Leitlinien der European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017 und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017 (5, 10, 11). Im Behandlungsarm mit Daratumumab erreichen bei einem Schwellenwert von 10^{-5} Zellen 78 Patienten (22,3 %) eine *MRD-Negativität*, während es im Kontrollarm 22 Patienten (6,2 %) sind. Dieser Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab ist statistisch hoch signifikant (OR=4,36; 95 %-KI: [2,64; 7,21]; $p < 0,0001$).

Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

Die Einleitung der Rezidivtherapie markiert den Zeitpunkt, zu dem infolge einer Krankheitsprogression eine spürbare Symptomatik bzw. bedrohliche Komplikation vorliegt oder als unmittelbar drohend anzunehmen ist. In der Studie ALCYONE haben im Behandlungsarm mit Daratumumab 90 Patienten (25,7 %) und im Kontrollarm 171 Patienten (48,0 %) eine nächste Myelomtherapie begonnen. Die mediane Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie wird in dem Behandlungsarm mit Daratumumab nicht erreicht und beträgt 25,9 Monate im Kontrollarm. Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich eine statistisch hoch signifikante Reduktion des Risikos eine nachfolgende Myelomtherapie zu erhalten um 59 % zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,41; 95 %-KI: [0,32; 0,54]; $p<0,0001$). Der Vorteil im Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* stellt eine relevante Vermeidung von belastender Symptomatik dar. Wegen der erhöhten Ergebnisunsicherheit infolge der fehlenden Dokumentation der patientenindividuellen Entscheidungsgründe für die Einleitung der nachfolgenden Myelomtherapie wird keine Quantifizierung des Zusatznutzens vorgenommen.

Aufgrund der Vermeidung schwerwiegender Symptome durch die Verlängerung der Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**

EQ-5D VAS

In der VAS des EQ-5D schätzen die Studienteilnehmer ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 100 (bester Gesundheitszustand) bis 0 (schlechtester Gesundheitszustand) ein. Für den mit der VAS gemessenen Gesundheitszustand wird für die Studie ALCYONE die Zeit bis zur Verbesserung als auch bis zur Verschlechterung analysiert, wobei jeweils sowohl eine minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) von mindestens sieben als auch von mindestens zehn Punkten berücksichtigt wird. In keinem Item wird ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt, daher ergibt sich **kein Beleg für einen Zusatznutzen**.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Symptome werden anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 als ein spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur Messung der Lebensqualität und krankheitsbezogener Symptome erfasst. Diese erfragen die Empfindung von *Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe* und *Finanzielle Schwierigkeiten* der Studienteilnehmer. Der Ergebniswert ist zwischen 0 und 100 skaliert, wobei in den Symptomskalen eine höhere Punktzahl einer Verschlechterung entspricht (12). Für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 werden für die Studie ALCYONE die Zeit bis zur Verbesserung als auch bis zur Verschlechterung analysiert, wobei jeweils eine MCID von mindestens zehn Punkten berücksichtigt wird, was eine patientenrelevante Veränderung darstellt.

Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Fatigue* zeigt in der Zeit bis zur Verschlechterung einen statistisch signifikanten Unterschied um eine MCID ≥ 10 zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomskala Fatigue wird in dem Behandlungsarm mit Daratumumab nicht erreicht und beträgt 15,9 Monate im Kontrollarm. Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos einer Verschlechterung des Symptoms Fatigue um 26 % zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,74; 95 %-KI: [0,58; 0,94]; p=0,0150). In der Symptomskala Fatigue berichtet der Patient, inwieweit er sich ausruhen muss, müde ist oder sich schwach fühlt. Für Patienten ist die Fatigue sehr belastend und sie werden dadurch in ihrer Alltagsaktivität stark einschränkt, daher stellt es ein schwerwiegendes Symptom dar.

Für alle weiteren Subskalen sind keine signifikanten Unterschiede bei der Zeit bis zur Verbesserung oder Verschlechterung zwischen den Studienarmen zu beobachten.

Aufgrund der Verringerung des schwerwiegenden Symptoms Fatigue ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC-QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand Funktionsskalen

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studienteilnehmer wird anhand des EORTC QLQ-C30 in den Subskalen *Allgemeiner Gesundheitszustand* und den Funktionsskalen *Physische Funktion*, *Rollenfunktion*, *Emotionales Befinden*, *Soziale Funktion* und *Kognitive Funktion* abgeleitet. Die Skalierung bezieht sich auf Punkte zwischen 0 und 100, eine höhere Punktzahl entspricht einer Verbesserung in den Subskalen (12). Für die Subskalen des EORTC QLQ-C30 wird für beide Studien die Zeit bis zur Verbesserung als auch bis zur Verschlechterung analysiert, wobei jeweils eine MCID von mindestens zehn Punkten berücksichtigt wird. In keinem Item wird ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt, daher ergibt sich **kein Beleg für einen Zusatznutzen**.

In der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigt sich in dem *EORTC-QLQ-C30* zwischen den Studienarmen kein Unterschied, somit ergibt sich **kein Beleg für einen Zusatznutzen**.

Verträglichkeit

Die Bedeutung unerwünschter Ereignisse ist abhängig von ihrem Schweregrad, der Häufigkeit sowie der Reversibilität ihrer Symptome. Insbesondere schwerwiegende und irreversible unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Gegenstand der Entscheidung über die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln im Rahmen ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung. Die unerwünschten Ereignisse können dabei aufgrund ihrer Symptomatik unmittelbar die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussen. Zusätzlich können unerwünschte Ereignisse zu einer Veränderung oder zum Absetzen der ursprünglich gewählten Therapie führen, was mit einer verringerten Wirksamkeit der Behandlung einhergehen kann.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der zeitadjustierten Auswertung der *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* (HR=1,20; 95 %-KI: [0,93; 1,54]; p=0,1540). Unterschiede in einzelnen SOC oder PT beruhen auf den unterschiedlichen Sicherheitsprofilen der Therapien im Vergleich zueinander. Werden die einzelnen SOC und PT zur Gesamtbetrachtung aufsummiert, gleichen sich die Unterschiede in den Studienarmen aus. Trotz Hinzunahme einer zusätzlichen hochwirksamen Substanz zu einem bestehenden Therapieregime ergibt sich **kein Beleg für einen Schaden**.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der zeitadjustierten Auswertung der *Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* (HR=1,07; 95 %-KI: [0,90; 1,27]; p=0,4315). Unterschiede in einzelnen SOC oder PT beruhen auf den unterschiedlichen Sicherheitsprofilen der Therapien im Vergleich zueinander. Werden die einzelnen SOC und PT zur Gesamtbetrachtung gegenübergestellt, gleichen sich die Unterschiede in den Studienarmen aus. Trotz Hinzunahme einer zusätzlichen hochwirksamen Substanz zu einem bestehenden Therapieregime ergibt sich **kein Beleg für einen Schaden**.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen

Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Therapie abubrechen um 52 % zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,48; 95 %-KI: [0,26; 0,86]; p=0,0134). Im Behandlungsarm mit Daratumumab haben 22 Patienten (6,4 %) und im Kontrollarm 33 Patienten (9,3 %) aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Therapie abgebrochen. Häufigste SOC, die als Grund für den Abbruch der gesamten Therapie genannt wird, ist *Erkrankung des Nervensystems*, die ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Daratumumab zeigt. Im Behandlungsarm mit Daratumumab bricht ein Patient und im Kontrollarm brechen 13 Patienten die Therapie ab (HR=0,08; 95 %-KI: [0,01; 0,59]; p=0,0135). Hier zeigt sich somit eine Risikoreduktion um 92 %, die in der Größenordnung eines dramatischen Effektes liegt. Die Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse in dem Begriff hoher Ebene (High Level Term, HLT) *Periphere Neuropathie NEC* bestätigen dies ebenfalls. Insgesamt erhöht dies die Ergebnissicherheit des gesamten Endpunktes, sodass eine Anhebung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen von einem Anhaltspunkt auf einen Hinweis gerechtfertigt erscheint.

Das verminderte Auftreten von Polyneuropathien im Behandlungsarm mit Daratumumab in der Studie ALCYONE ist konsistent mit den Erfahrungen aus anderen Studien, in denen Daratumumab mit einer Bortezomib-haltigen Kombinationstherapie untersucht wurde. So brachen auch in der Studie CASTOR im Behandlungsarm mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (DVD) weniger Patienten die Therapie aufgrund einer peripheren sensorischen Neuropathie ab als im Kontrollarm mit Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Vd) (DVD n=1 (0,4 %) vs. Vd n=6 (2,5 %)) (13).

Aufgrund der bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen, die sich in dem Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* widerspiegeln, ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

Weitere Betrachtungen zu unerwünschten Ereignissen

In diesem Abschnitt werden zum einen die relevanten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (*SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; HLT Periphere Neuropathien NEC; PT-Aggregation Infusionsreaktionen*) betrachtet. Zum anderen wird die *SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* aufgrund der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Studienarmen in der Kategorie *Jegliche unerwünschten Ereignissen* untersucht.

SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

In der *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* treten Nachteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab im Vergleich zum Kontrollarm in den Kategorien *Jegliche unerwünschten Ereignisse* (HR=1,43; 95 %-KI: [1,17; 1,75]; p=0,0004), *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* (HR=1,85; 95 %-KI: [1,27; 2,71]; p=0,0014) und *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* (HR=1,47; 95 %-KI: [1,03; 2,10]; p=0,0325) auf. In der Kategorie *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* tritt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für den Behandlungsarm mit Daratumumab im Vergleich zum Kontrollarm (D-VMP n=5 vs. VMP n=6) auf.

Weiterhin werden die *PT Infektion der oberen Atemwege* und *PT Pneumonie* untersucht, da sie statistisch signifikante Unterschiede in der *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* zeigen. In der Kategorie *Jegliche unerwünschten Ereignisse* treten Nachteile in der *PT Infektion der oberen Atemwege* (HR=1,78; 95 %-KI: [1,25; 2,53]; p=0,0014) und *Pneumonie* (HR=2,86; 95 %-KI: [1,64; 4,97]; p=0,0002) für den Behandlungsarm mit Daratumumab im Vergleich zum Kontrollarm auf. In den Kategorien *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* (HR=1,85; 95 %-KI: [1,27; 2,71]; p=0,0014) und *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* (HR=1,47; 95 %-KI: [1,03; 2,10]; p=0,0325) treten Nachteile in der *PT Pneumonie* für den Behandlungsarm mit Daratumumab im Vergleich zum Kontrollarm auf. In der Kategorie *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* zeigen sich weder für die *PT Infektion der oberen Atemwege* noch der *Pneumonie* Vorteile oder Nachteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab im Vergleich zum Kontrollarm.

Klinische Betrachtung

In der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* und PT *Infektion der oberen Atemwege* tritt der Schaden überwiegend in nicht schweren bzw. nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen mit einem CTCAE-Grad 1-2 auf. In der PT *Pneumonie* tritt der Schaden überwiegend in schweren bzw. schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen auf. Unerwünschte Ereignisse führen sowohl in dieser SOC als auch in dem PT *Infektion der oberen Atemwege* und *Pneumonie* nur selten zu Therapieabbrüchen, sodass diese als gut kontrollier- und behandelbar erachtet werden können.

Die klinische Betrachtung des Schadens in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, sowie der PT *Infektion der oberen Atemwege* zeigt, dass diese nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend sind und als gut kontrollier- und behandelbar erachtet werden können. Der Schaden ist daher unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung von geringerer Bedeutung. Die klinische Betrachtung des Schadens in der PT *Pneumonie* zeigt, dass dieser schwer bzw. schwerwiegend ist, aber als gut kontrollier- und behandelbar erachtet werden kann. Der Schaden ist auch unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung als beträchtlich zu bewerten.

SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums:

In der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* treten Nachteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab im Vergleich zum Kontrollarm nur in der Kategorie *Jegliche unerwünschten Ereignisse* (HR=1,91; 95 %-KI: [1,43; 2,55]; p<0,0001) auf. In der Kategorie *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* zeigt sich weder ein Nachteil noch Vorteil für den Behandlungsarm mit Daratumumab im Vergleich zum Kontrollarm (D-VMP n=3 vs. VMP n=4).

Weiterhin werden die PT *Husten*, *Dyspnoe* und *Bronchospasmus* untersucht, da sie statistisch signifikante Unterschiede in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* zeigen. Nur in der Kategorie *Jegliche unerwünschten Ereignisse* treten Nachteile für die PT *Husten* (HR=1,77; 95 %-KI: [1,10; 2,85]; p=0,0177), *Dyspnoe* (HR=2,60; 95 %-KI: [1,46; 4,65]; p=0,0012) und *Bronchospasmus* (HR=9,74; 95 %-KI: [1,24; 76,42]; p=0,0303) für den Behandlungsarm mit Daratumumab im Vergleich zum Kontrollarm auf. In der Kategorie *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* zeigt sich in keinem PT ein Nachteil oder Vorteil für den Behandlungsarm mit Daratumumab im Vergleich zum Kontrollarm.

Klinische Betrachtung

Sowohl in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* als auch in den PT *Husten, Dyspnoe und Bronchospasmus* tritt der Schaden überwiegend in nicht schweren bzw. nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen mit einem CTCAE-Grad 1-2 auf. Unerwünschte Ereignisse führen sowohl in dieser SOC als auch in den PT nur selten zu Therapieabbrüchen, sodass diese als gut kontrollier- und behandelbar erachtet werden können.

Die klinische Betrachtung des Schadens in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* als auch in den PT *Husten, Dyspnoe und Bronchospasmus* zeigt, dass diese nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend sind sowie als gut kontrollier- und behandelbar erachtet werden können. Die Schäden sind daher unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung von geringerer Bedeutung.

HLT Periphere Neuropathien NEC:

In dem HLT *Periphere Neuropathien NEC* tritt ein Vorteil für den Behandlungsarm mit Daratumumab im Vergleich zum Kontrollarm in den Kategorien *Jegliche unerwünschten Ereignisse* (HR=0,75; 95 %-KI: [0,58; 0,96]; p=0,0245) und *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* (D-VMP n=0 vs. VMP n=7; RD= -2,00 % [-3,40 %; -0,50 %] p=0,0080) auf.

Weiterhin wird die PT *Periphere sensorische Neuropathie* untersucht, da sie statistisch signifikante Unterschiede in der HLT *Periphere Neuropathien NEC* zeigt. In den Kategorien *Jegliche unerwünschten Ereignisse* (HR=0,73; 95 %-KI: [0,55; 0,95]; p=0,0195), *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* (HR=0,35; 95 %-KI: [0,13; 0,977]; p=0,0450) und *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* (D-VMP n=0 vs. VMP n=6; RD= -1,70 % [-3,00 %; -0,30 %] p=0,0144) zeigt die PT *Periphere sensorische Neuropathie* einen Vorteil für den Behandlungsarm mit Daratumumab im Vergleich zum Kontrollarm auf.

Klinische Betrachtung

Sowohl in der HLT *Periphere Neuropathien NEC* als auch in der PT *Periphere sensorische Neuropathie* tritt ein Zusatznutzen überwiegend in der Verringerung bzw. Vermeidung von nicht schweren bzw. nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen mit einem CTCAE-Grad 1-2 auf. Unerwünschte Ereignisse führen sowohl in dieser SOC als auch in der PT zwar nur selten zu Therapieabbrüchen, jedoch stellen sie nur einen Ausschnitt aus der übergeordneten SOC *Erkrankungen des Nervensystems* dar.

Insgesamt stammen mehr als die Hälfte der Therapieabbrüche der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* aus der HLT *Periphere Neuropathien NEC*. Der Zusatznutzen in dem Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* beruht zum großen Teil auf den Unterschieden der Therapieabbrüche in der HLT *Periphere Neuropathien NEC*, sodass der Zusatznutzen auch unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung in der HLT *Periphere Neuropathien NEC* von relevanter Bedeutung ist.

PT-Aggregation *Infusionsreaktionen*:

In der PT-Aggregation *Infusionsreaktionen* treten Nachteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab im Vergleich zum Kontrollarm in allen Kategorien auf. Da die Behandlung im Kontrollarm ohne Infusion erfolgt, können diese unerwünschten Ereignisse dort nicht auftreten und werden daher auch nicht erhoben. Eine Beurteilung anhand von Effektmaßen ist daher nicht sinnvoll, daher werden die Anzahl der Patienten und der Anteil an Patienten angegeben, bei denen Infusionsreaktionen auftreten.

Jegliche unerwünschten Ereignisse: n/N=99/346; (28,6%)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: n/N=8/346; (2,3%)

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3): n/N=18/346; (5,2%)

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen: n/N=1/346; (0,3%)

Bei weniger als einem Drittel der Patienten treten Infusionsreaktionen auf, die Mehrzahl (82 %) dieser Patienten hatten ein Ereignis CTCAE-Grad 1 oder 2. Die meisten Patienten erfahren die Infusionsreaktionen während der ersten Infusion von Daratumumab.

Klinische Betrachtung

In der PT-Aggregation *Infusionsreaktionen* tritt der Schaden überwiegend in nicht schweren bzw. nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen mit einem CTCAE-Grad 1-2 auf. Unerwünschte Ereignisse führen in dieser PT-Aggregation nur in einem Fall zu einem Therapieabbruch, so dass diese als gut kontrollier- und behandelbar erachtet werden können.

Die klinische Betrachtung der Schäden in der PT-Aggregation *Infusionsreaktionen* zeigt, dass diese nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend sind sowie als gut kontrollier- und behandelbar erachtet werden können. Die Schäden sind daher unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung von geringerer Bedeutung.

Gesamtschau der weiteren Betrachtungen zu unerwünschten Ereignissen

Insgesamt spiegeln die betrachteten unerwünschten Ereignisse einen Ausschnitt der unterschiedlichen Verträglichkeitsprofile der beiden Studienarme wider. Anhand dieses Ausschnitts können besondere Gefahren oder besonderer Nutzen der Verträglichkeitsprofile näher beleuchtet werden. In dieser Betrachtung zu unerwünschten Ereignissen zeigen sich sowohl Zusatznutzen als auch Schaden.

Es zeigt sich ein relevanter Zusatznutzen, der sowohl in der HLT *Periphere Neuropathien NEC* als auch in der PT *Periphere sensorische Neuropathie* in den Kategorien *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* auftritt. In der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* tritt ein Schaden auf, der in den *Unerwünschten schweren Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* durch die PT *Pneumonie* verursacht wird. Der Schaden in den SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* und der PT-Aggregation *Infusionsreaktionen*, tritt überwiegend in den unerwünschten Ereignisse CTCAE-Grad 1-2 auf.

Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zeigen keine Anzeichen von Effektunterschieden in den aufgeführten Subgruppen. Belege für eine Interaktion treten bei allen Endpunkten nur vereinzelt auf. Es ist kein Muster der Belege für eine Interaktion bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, die einen Nachweis eines Effektunterschiedes in einer Subgruppe rechtfertigen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Keine Patientengruppe profitiert daher stärker oder geringer von der Therapie mit Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

Zusammenfassung

In der Nutzenkategorie **Mortalität** zeigt sich für den Endpunkt *Gesamtüberleben* eine deutliche Risikoreduktion um 32 % zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Aufgrund einer moderaten Verlängerung der Überlebensdauer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der dadurch bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

In der Nutzenkategorie **Morbidität** zeigt sich für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* eine deutliche Risikoreduktion um 59 % zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Aufgrund der Vermeidung schwerwiegender Symptome durch die Verlängerung der Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie ergibt sich **ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**. Der Endpunkt *EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Fatigue* zeigt in der Zeit bis zur Verschlechterung eine Risikoreduktion um 26 % zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Aufgrund der Verringerung des schwerwiegenden Symptoms Fatigue ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**. In der *EQ-5D VAS* zeigen sich zwischen den Studienarmen keine Unterschiede, daher ergibt sich **kein Beleg für einen Zusatznutzen**. Zusätzlich zeigt sich in der Studie ALCYONE in dem primären Endpunkt *PFS* eine deutliche Risikoreduktion um 57 %, eine hohe Ansprechrate, lange Ansprechdauer und ein tiefes Ansprechen, jeweils zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab.

Insgesamt ergibt sich damit in der Nutzenkategorie **Morbidität** aufgrund der Verringerung des schwerwiegenden Symptomes Fatigue sowie der Vermeidung schwerwiegender Symptome durch die Verlängerung der Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der dadurch bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, mindestens geringen Zusatznutzen**.

In der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigt sich in dem *EORTC-QLQ-C30* zwischen den Studienarmen kein Unterschied, somit ergibt sich **kein Beleg für einen Zusatznutzen**.

In der Nutzenkategorie **Verträglichkeit** zeigen sich für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*, und *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* zwischen den Studienarmen keine Unterschiede, daher ergibt sich jeweils **kein Beleg für einen Schaden**. Die *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* zeigen eine deutliche Risikoreduktion um 52 % zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Aufgrund der relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Die weiteren Betrachtungen von unerwünschten Ereignissen zeigen Zusatznutzen und Schaden in dem Behandlungsarm mit Daratumumab. So zeigt sich insbesondere ein Schaden in der PT *Pneumonie*. In der Gesamtbetrachtung aller *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*, und *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* zeigt sich jedoch kein Unterschied. In den SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* und der PT-*Aggregation Infusionsreaktionen* zeigt sich ein Schaden der vorwiegend CTCAE-Grad 1-2 umfasst. Ein Zusatznutzen ergibt sich in der PT *Periphere sensorische Neuropathie*. In der Gesamtbetrachtung der *Unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* zeigt sich hier ein Vorteil der insbesondere durch diese PT hervorgerufen wird. Insgesamt zeigt sich für die Behandlung mit Daratumumab ein Vorteil aufgrund von *Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen*. Der Unterschied in den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen wird in keiner PT außer der *Peripheren sensorischen Neuropathie* beobachtet. Daher erscheint eine Herabstufung des beträchtlichen Zusatznutzens in den *Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen* wegen der Nachteile in anderen SOC oder PT nicht gerechtfertigt.

Insgesamt ergibt sich damit in der Nutzenkategorie **Verträglichkeit** aufgrund der bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen durch die Verringerung der *unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der dadurch bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Gesamtschau

Daratumumab zeigt in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Endpunkt Gesamtüberleben eine Risikoreduktion um 32%. In der **Nutzenkategorie Mortalität** ergibt sich aufgrund einer moderaten Verlängerung der Überlebensdauer ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**. In der **Nutzenkategorie Morbidität** führt die Kombination mit Daratumumab zur Verringerung des schwerwiegenden Symptomes Fatigue sowie zur Verringerung schwerwiegender Symptome durch die Verlängerung der Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie. Aufgrund der nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, mindestens geringen Zusatznutzen**. In der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigt sich zwischen den Studienarmen kein Unterschied, somit ergibt sich **kein Beleg für einen Zusatznutzen**. In der **Nutzenkategorie Verträglichkeit** zeigt sich eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen durch die Verringerung der unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, was in dieser Nutzenkategorie zu einem **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** führt. Die Ergebnisse gelten für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen. Daher ergibt sich aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Fragestellung:

Modul 4 beantwortet die Frage nach dem medizinischen Nutzen und dem Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison im Vergleich zu Bortezomib, Melphalan und Prednison allein bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine ASCT nicht geeignet sind.

Patientenpopulation:

Die für die betrachtete Fragestellung in Frage kommende Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine ASCT nicht geeignet sind.

Intervention:

Die in diesem Dossier zu bewertende Intervention ist der monoklonale Antikörper Daratumumab in der Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison. Die dabei verabreichten Dosierungen der einzelnen Substanzen der Kombinationstherapie entsprechen den zugelassenen und in der Fachinformation von Daratumumab beschriebenen Dosierungen (14).

Vergleichstherapie:

Für den Wirkstoff Daratumumab in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet nimmt die Janssen-Cilag GmbH am 06. März 2014 nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim G-BA ein Beratungsgespräch in Anspruch (Vorgangsnummer 2014-B-019) (15, 16). Die dort festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet:

- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison

oder

- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison
- Am 30. September 2015 informiert die Geschäftsstelle des G-BA die Janssen-Cilag GmbH über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (17) zu der gleichen Vorgangsnummer. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird dabei um zwei weitere Kombinationstherapien erweitert und lautet:

- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison

oder

- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

Das letzte von der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführte Beratungsgespräch nach § 8 der AM-NutzenV (15) erfolgt am 28. Mai 2018 (Vorgangsnummer 2018-B-090) (18). Ziel des Beratungsgespräches ist es, sich vor der Einreichung des vorliegenden Dossiers nach der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie für das zu bewertende Anwendungsgebiet zu erkundigen. In dem Beratungsgespräch legt der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie fest:

- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

oder

- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

Die Janssen-Cilag GmbH folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt gemäß § 6 Absatz 2a der AM-NutzenV (15) Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison aus.

Endpunkte:

Die Bewertung von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit.

Studientypen:

Um die bestverfügbare Evidenz abzubilden, werden zur Beantwortung der Fragestellung nur Randomisierte Kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial; RCT) (Evidenzstufe 1b) herangezogen. Die methodische Qualität der RCT wird anhand ihres Verzerrungspotenzials geprüft (siehe Anhang 4-F).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu identifizieren, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind. Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien sind daher wie folgt definiert und begründet.

Patientenpopulation:

Es werden erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom berücksichtigt, die für eine ASCT nicht geeignet sind und die gemäß der Zulassung für die Behandlung mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison in Frage kommen (14).

Intervention:

Die zu bewertende Intervention ist Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison. In die Nutzenbewertung werden Studien eingeschlossen, in denen die verabreichten Dosierungen der einzelnen Substanzen der Kombinationstherapie den zugelassenen und in der Fachinformation von Daratumumab beschriebenen Dosierungen entsprechen (14).

Dosierung:

Gemäß der Fachinformation von Daratumumab (14) wird Daratumumab in der zu bewertenden Intervention in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison in Zyklus 1 (Länge: 42 Tage) in einer Dosierung von 16 mg/kg KG i.v. an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29 und 36 verabreicht. In Zyklus 2-9 (Länge: 42 Tage) wird Daratumumab in einer Dosierung von 16 mg/kg KG i.v. an den Tagen 1 und 22 verabreicht. Ab Zyklus 10 (Länge: 28 Tage) wird Daratumumab in einer Dosierung von 16 mg/kg KG i.v. an Tag 1 verabreicht. Bortezomib wird in Zyklus 1 (Länge: 42 Tage) in einer Dosierung von 1,3 mg/m² Körperoberfläche (KOF) s.c. an den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 und 32 verabreicht. In Zyklus 2-9 (Länge: 42 Tage) wird Bortezomib in einer Dosierung von 1,3 mg/m² KOF s.c. an den Tagen 1, 8, 22 und 29 verabreicht. Melphalan wird in Zyklus 1-9 (Länge: 42 Tage) in einer Dosierung von 9 mg/m² KOF p. o. an den Tagen 1, 2, 3 und 4 verabreicht. Prednison wird in Zyklus 1-9 (Länge: 42 Tage) in einer Dosierung von 60 mg/m² KOF p. o. an den Tagen 1, 2, 3 und 4 verabreicht.

Vergleichstherapie:

Für den Wirkstoff Daratumumab in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet nimmt die Janssen-Cilag GmbH am 06. März 2014 ein Beratungsgespräch beim G-BA in Anspruch (16). Die dort festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet:

- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison

oder

- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

Am 30. September 2015 informiert die Geschäftsstelle des G-BA die Janssen-Cilag GmbH über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (17). Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird dabei um zwei weitere Kombinationstherapien erweitert:

- Lenalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

Das letzte von der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführte Beratungsgespräch nach § 8 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (15) erfolgt am 28. Mai 2018 (18). Ziel des Beratungsgesprächs ist es, sich vor der Einreichung des vorliegenden Dossiers nach der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie für das zu bewertende Anwendungsgebiet zu erkundigen. In dem Beratungsgespräch legt der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie fest:

- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

oder

- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

Die Janssen-Cilag GmbH folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt gemäß § 6 Absatz 2a der AM-NutzenV (15) Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison aus.

Endpunkte:

Laut § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 VerfO des G-BA (2, 19) sind zur Bewertung des Zusatznutzens insbesondere patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptome), gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen (Sicherheit und Verträglichkeit) zu berücksichtigen. Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der genannten Kategorien soll in den zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien berichtet sein. Die Diskussion zur Patientenrelevanz und Validität der betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.2.

Studiendesign:

Randomisierte klinische Studien sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sofern Evidenz dieser Güte gefunden wird, werden zur Bestimmung des Zusatznutzens Studien geringerer Evidenzstufe (nicht randomisiert, nicht kontrolliert) von der Evaluation ausgeschlossen.

Studiendauer:

Bei klinischen Studien in der Onkologie handelt es sich um ereignisgesteuerte Studien. Aufgrund der individuellen Dauer der Behandlung (abhängig vom Therapieergebnis, in der Regel bis zum Auftreten von Krankheitsprogression oder nicht tolerierbaren unerwünschten Ereignissen) kann die Studiendauer nicht als einschränkendes Kriterium zur Auswahl der Studien herangezogen werden.

Publikationstyp:

Es werden Vollpublikationen oder verfügbare Berichte berücksichtigt, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen. Ebenfalls berücksichtigt werden Doppelpublikation, die zusätzliche Informationen liefern. Ausgeschlossen werden Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation. Ebenfalls ausgeschlossen werden Kongressabstracts oder Poster zur Darstellung von Studienergebnissen sowie Reviewartikel.

Studienstatus:

Es werden abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen berücksichtigt.

Eine Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien und deren Begründung findet sich in Tabelle 4-2.

Tabelle 4-2: Einschlusskriterien sowie Begründung für die Studienbewertung

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
Patientenpopulation	E1	Die Studienpopulation umfasst Frauen und Männer ab 18 Jahren mit bisher unbehandeltem Multiplen Myelom, die für eine Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	A1	Patientenpopulation nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechend	Konsistenz der Patientenpopulation mit der Fachinformation von Daratumumab (14)
Intervention	E2	Die Intervention ist Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison	A2	Intervention abweichend	Konsistenz der Intervention mit der Fachinformation von Daratumumab (14)
Dosierung	E3	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison gemäß der Beschreibung zu diesem Anwendungsgebiet in der Fachinformation von Daratumumab (14)	A3	Dosierung abweichend	Konsistenz der Dosierung mit der Fachinformation von Daratumumab (14)

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
Vergleichstherapie	E4	Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison <i>oder</i> Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason <i>oder</i> Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison	A4	Vergleichstherapie abweichend	Es handelt sich um die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Beratungsgespräch am 28.05.2018 (18)
Endpunkte	E5	Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit und Verträglichkeit	A5		Die genannten Endpunkte entsprechen den Vorgaben von § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 VerFO des G-BA
Studiendesign	E6	Prospektive, randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	A6	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind	RCT stellen den Studientyp höchster Evidenzstufe mit der geringsten Ergebnisunsicherheit dar
Studiendauer	E7	Jede Studiendauer	A7	Nicht anwendbar	Es handelt sich bei klinischen Studien in der Onkologie um ereignisgesteuerte Studien, sodass eine Mindeststudiendauer nicht vorgesehen ist
Publikationstyp	E8	Vollpublikationen oder verfügbare Berichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen Doppelpublikation mit Mehrinformation	A8	Keine Primärpublikation, Reviewartikel, Abstract, Poster	Siehe Anforderungen in Abschnitt 4.2.2 der Anlage II zum 5. Kapitel VerFO G-BA
Studienstatus	E9	Abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen	A9		
Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; p. o.: per os; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: subkutan; SGB V: Sozialgesetzbuch Fünftes Buch; VerFO: Verfahrensordnung.					

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wird eine systematische bibliographische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt: 23.07.2018). Diese erfolgt für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Für die Recherche wird auf der Suchoberfläche von Ovid® jeweils einzeln in den Datenbanken *MEDLINE*, *EMBASE* und *Cochrane Central Register of Controlled Trials* nach relevanten Treffern gesucht. Die Suchstrategie ist jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientypen aufgebaut und wird dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suche wird auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien wird der validierte und in der VerFO empfohlene *Wong-Filter*, sowie in *MEDLINE* zusätzlich der *Cochrane-Filter* verwendet (20, 21). Es werden ausschließlich in Fachzeitschriften veröffentlichte Vollpublikationen berücksichtigt. Die relevanten Publikationen werden anschließend wie in Abschnitt 4.2.3.4 beschrieben selektiert.

Die Ergebnisse der einzelnen Literaturrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt. Die detaillierte Suchstrategie für die jeweilige Datenbank ist in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

Neben der bibliografischen Literaturrecherche werden zur Identifizierung von relevanten Studien für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung die Studienregister [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), [EU Clinical Trials Register](http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search) (EU-CTR; <http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>), [International Clinical Trials Registry Platform Search Portal](http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx) (ICTRP; <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>) und [Klinische Prüfungen PharmNet.Bund](http://www.pharmnet-bund.de) (www.pharmnet-bund.de) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit der Intervention Daratumumab durchsucht (Suchzeitpunkt: 24.07.2018). Auf die Verwendung der vollständigen relevanten Wirkstoffkombination Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison wird in dem ersten Schritt der Studienregistersuche verzichtet, um die Suche nicht übermäßig einzuschränken. Die Einschränkung der Suchergebnisse auf Studien mit der Intervention Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison erfolgt wie in Abschnitt 4.2.3.4 dargestellt im anschließenden Schritt der Selektion relevanter Studien.

Die Ergebnisse der einzelnen Studienregisterrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt. Die detaillierte Suchstrategie für das jeweilige Studienregister ist in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Bibliographische Literaturrecherche

Die im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen werden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel und Abstract eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulässt. Bei Unklarheiten wird im nachfolgenden Schritt der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt sind. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-8) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche in Studienregistern

Die aus der Suche in Studienregistern identifizierten Studien werden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) durch zwei Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz hin bewertet. Im ersten Schritt werden Studien ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulässt. Studien, die beide bewertenden Personen anhand des Titels potenziell als relevant erachten, werden anhand ihres Registereintrages auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-8) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

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.

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen randomisierten Studie erfolgt sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene.

A. Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

In die Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Studienebene fließen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Studienteilnehmern und der behandelnden Personen, ein. Zudem wird untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorliegen. Hierzu werden die Angaben im Studienprotokoll, im Studienbericht, im Statistischen Analyseplan und in Studienregistern abgeglichen.

Um weitere Verzerrungen zu erkennen, werden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen bewertet. Die Transparenz der Beschreibung der Methodik und Studiendurchführung und ggf. nachträgliche Änderungen werden beurteilt.

Ausgehend von dieser Bewertung wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in niedrig oder hoch eingestuft. Eine Einteilung in niedrig wird vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden sind, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

B. Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene werden Aspekte u. a. zur Verblindung der Endpunkterheber, zur adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips, zur Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen finden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

C. Ergebnissicherheit

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgt auf Studien- und Endpunktebene eine Kategorisierung der Ergebnissicherheit in hoch, mäßig und gering. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

Bei randomisierten Studien mit hohem Verzerrungspotenzial wird von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit ausgegangen. Nicht randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeordnet.

Für die Bewertung der Aussagekraft der randomisierten Studien wird das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene jeweils auf Grundlage des Studienprotokolls, des Statistischen Analyseplans, des Studienberichts und der Einträge in Studienregistern als Quelle bestimmt. Mit Hilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F wird gemäß den Vorgaben des G-BA das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene bestimmt. Die Ergebnisse der Analyse sind auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.2 und auf Endpunktebene in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt. Dem Anhang 4-F ist die detaillierte Dokumentation zum Verzerrungspotenzial 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)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Für die bei der Informationssynthese resultierende und für die Ableitung des Zusatznutzens in diesem Dossier herangezogene Studie ALCYONE erfolgt die Darstellung des Designs und der Methodik entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements 2010.

Die Ausführung des CONSORT-Statements findet sich in Anhang 4-E (Items 2b-14 inklusive eines Flussdiagramms für den Patientenfluss). Demgemäß werden das Ziel der Studie und die dazugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die betrachteten Zielgrößen dargestellt (Item 2b-6). Zur Bewertung der Aussagekraft der Studie werden die Details zur Bestimmung der Fallzahl, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme, die Verblindung und zuletzt die Verwendung adäquater statistischer Analysemethoden beschrieben (Item 7-12). Darüber hinaus werden Angaben zur Zahl der randomisierten, behandelten und für die Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigten Patienten gemacht. Studienabbrüche oder Ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung werden klar und anschaulich unter Angabe der Gründe erläutert. Zudem wird der Zeitraum der Studie sowie die einzelnen Datenschnitte inklusive der jeweiligen Nachbeobachtungsdauern angegeben (Item 13-14).

Die Methodik der Studie ALCYONE, die Interventionen sowie die Patientencharakteristika ist ausführlich im Abschnitt 4.3.1 in der Tabelle 4-9, Tabelle 4-10 und der Tabelle 4-11 dargestellt.

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

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

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

Als Informationsquellen für die Beschreibung des Designs und der Methodik der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie im Rahmen des CONSORT Statements und in Abschnitt 4.3.1 werden die Protokolle, der Statistische Analyseplan sowie Studienberichte herangezogen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Für die in der Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden folgende Baseline-Charakteristika zur Charakterisierung der Patienten dargestellt:

Demografische Charakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Ethnizität
- Herkunft
- Gewicht
- Größe
- Körperoberfläche
- Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) zu Baseline

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Myelom-Typ (Immunfixation oder Serum-FLC)
- Messbare Erkrankung
- Internationales Staging System (International Staging System; ISS)
- Zeit von Diagnose bis Randomisierung
- Zahl der lytischen Knochenläsionen
- Myelom-assoziierte Osteopenie
- Anzahl extramedulläre Plasmazytome
- Auswertbare Beurteilung des Knochenmarks
- Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie/Aspirat)
- Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie)
- Prozentualer Anteil Plasmazellen (Aspirat)
- Zytogenetische Risikoprofil

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierung

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

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

Bei der rezidivierend und tödlich verlaufenden Erkrankung des **Multiplen Myeloms** bestehen die Ziele einer Therapie nicht nur in der Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie der Verbesserung des Gesundheitszustandes oder der Lebensqualität, sondern auch in der Linderung und vor allem auch der Verhinderung klinischer Myelom-Symptome (22). **In der modernen Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms ist es daher ein Ziel, frühzeitig in den Krankheitsverlauf einzugreifen und ernste Komplikationen zu verhindern.**

Mortalität

Gesamtüberleben

Patientenrelevanz

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens, d. h. die Verzögerung des Ereignisses *Tod*, ist ein unbestritten patientenrelevanter Endpunkt, da es unabhängig von subjektiven Einschätzungen der Patienten bzw. der behandelnden Personen erhoben wird und klar definiert ist (nur Tod zählt als Ereignis) (23). Die Verlängerung des Überlebens stellt nicht nur in der Onkologie ein essentielles Therapieziel dar.

Validität / Operationalisierung

Der patientenrelevante Endpunkt *Gesamtüberleben* in der Kategorie Mortalität unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist daher auch bei Studien in einem offenen Studiendesign als valide und unverzerrt anzusehen.

In der zur Bewertung herangezogenen relevanten Studie ALCYONE wird das Gesamtüberleben als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache operationalisiert.

Morbidität

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

Im Folgenden werden die einzelnen Endpunkte der Morbidität dargestellt:

Ansprechen, Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens

Patientenrelevanz

Das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen ist das erste Ziel der Behandlung (24). Das *Ansprechen* auf die Therapie misst die Reduktion der Myelomzellen im Knochenmark und ist der früheste messbare Erfolg einer Behandlung. Es gibt Auskunft über die Wirksamkeit und Prognose einer Therapie. Die Reduktion der Myelomzellen bzw. deren Verschwinden bildet sich primär in einer Senkung des M-Proteins in Blut oder Serum ab. Das Ansprechen soll möglichst rasch und umfassend erfolgen. Somit ist die *Zeit bis zum ersten Ansprechen* ein zusätzlicher relevanter Wirksamkeitsendpunkt in der Therapie des Multiplen Myeloms. Die Endpunkte sind relevant für die Entscheidung über die Fortführung der eingeleiteten Therapie.

Ein Ansprechen ist mit einer Senkung der Tumorlast, der komplikationsauslösenden Substanzen im Blut und somit einer Senkung der krankheitsspezifischen Ereignisse verbunden. Je länger die Zeitspanne, in der die Gefahr eines Fortschreitens der Erkrankung reduziert wird, anhält, desto mehr profitiert der Patient. Deshalb ist die *Dauer des Ansprechens* auch ein Beleg für die Wirkung der Therapie und ein essentielles Therapieziel in der Behandlung des Multiplen Myeloms. Sowohl die Art bzw. Tiefe des Ansprechens als auch die Dauer des Ansprechens sind prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben der betroffenen Patienten (4) und essentiell für die Ausrichtung weiterer Therapieoptionen des Patienten.

Die Endpunkte zum Ansprechen werden berichtet, aber nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Validität / Operationalisierung

Das *Ansprechen* ist in der zur Bewertung herangezogenen Studie ALCYONE operationalisiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation aber vor Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie gemäß den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) (25-27) ein partielles Ansprechen oder besser erreicht haben. Diese Kriterien sind international anerkannt und werden in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) aufgeführt (24).

Die *Zeit bis zum ersten Ansprechen* ist in der zur Bewertung herangezogenen Studie ALCYONE operationalisiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Evaluation, in der ein Studienteilnehmer alle Kriterien für ein partielles Ansprechen oder besser erfüllt hat.

Die *Dauer des Ansprechens* ist in der zur Bewertung herangezogenen relevanten Studie ALCYONE operationalisiert für Studienteilnehmer mit bestätigtem Ansprechen (PR oder besser) als Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Dokumentation des Ansprechens und dem Datum der ersten Dokumentation der Krankheitsprogression bzw. dem Datum des Todes infolge von Krankheitsprogression, je nachdem, was früher eintritt. Ansprechen und Krankheitsprogression sind gemäß den IMWG-Kriterien definiert (25-27).

MRD-Negativität

Patientenrelevanz

Zunehmend zeigen Patienten unter neuen Therapien ein sehr viel besseres klinisches Ansprechen mit steigenden Raten an kompletten Remissionen (28). Eine komplette Remission lässt aber nicht bei jedem Myelom-Patienten auf ein verlängertes Gesamtüberleben schließen, da auch bei ihr noch Myelomzellen in geringer Zahl im Körper verbleiben können. Das Nichtvorhandensein von Myelomzellen auf niedrigen Nachweisstufen im Knochenmark ist eine sogenannte *MRD-Negativität* auf dem jeweiligen Sensitivitätsniveau der Untersuchung. Die in MRD-Analysen gemessene Tiefe des Ansprechens ist prognostisch relevant. Das Erreichen einer *MRD-Negativität* ist ein prognostischer Faktor für eine verzögerte Krankheitsprogression und ein späteres Versterben.

Patienten mit einem kompletten Ansprechen und dem Nachweis einer *MRD-Negativität* zeigen gegenüber Patienten mit einem kompletten Ansprechen ohne *MRD-Negativität* eine Verdopplung des PFS und eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens (6, 29, 30). Das verminderte Sterberisiko steht als patientenrelevanter Endpunkt in direktem Zusammenhang mit der Tiefe des Ansprechens (4, 31). Vor allem der Nachweis einer frühen *MRD-Negativität* korreliert als unabhängiger und bedeutender Prädiktor mit einem verlängerten PFS und Gesamtüberleben (7).

Infolge der Korrelation einer MRD-Negativität mit einem verlängerten PFS und Gesamtüberleben (7) wird MRD-Negativität als ein valides Surrogat für die Überlebenszeit von Patienten mit Multiplem Myelom betrachtet. Auch die EMA sieht in der MRD-Negativität einen intermediären Endpunkt, der richtig erhoben einen harten patientenrelevanten Endpunkt vorhersagen kann. Sie empfiehlt daher diesen Endpunkt als weiteren Endpunkt zur Bewertung des Ansprechens in Studien aufzunehmen, um eine frühzeitige Zulassung zu ermöglichen (8). Auch die Leitlinien der ESMO und des NCCN (5, 10, 11) empfehlen die Messung der *MRD-Negativität* in Studien. Zum jetzigen Zeitpunkt ist eine Validierung dieses Surrogatendpunktes innerhalb der Substanzklasse der Antikörper und bei unbehandelten Patienten mit Multiplem Myelom nicht möglich, da mit der Studie ALCYONE die erste Studie in dieser Patientenpopulation vorliegt, in der das Surrogat zusammen mit patientenrelevanten Endpunkten erfasst wurde.

Nach Ansicht des G-BA handelt es sich beim Endpunkt *MRD-Negativität* um einen asymptomatischen Befund, welcher auf Laborparametern basiert. Dieser ist nicht unmittelbar patientenrelevant. Der prognostische Stellenwert der *MRD-Negativität* ist für das Multiple Myelom noch unklar. Da es sich trotzdem um einen relevanten Prognosefaktor beim unbehandelten Multiplen Myelom handeln kann, soll das Ergebnis zu diesem Endpunkt im Dossier dargestellt werden (9). Der Endpunkt wird dargestellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Validität / Operationalisierung

Die *MRD-Negativität* wird in der zur Bewertung herangezogenen relevanten Studie ALCYONE operationalisiert als der Anteil der Studienteilnehmer ohne Nachweis einer minimalen Resterkrankung (negativer MRD-Status). Als Schwellenwerte dienen 10^{-4} , 10^{-5} und 10^{-6} Zellen. Die Bestimmung erfolgt mittels Aspiration des Knochenmarks zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen der Randomisierung und vor Eintreten der Krankheitsprogression oder der nachfolgenden Myelomtherapie.

Progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur Krankheitsprogression*Patientenrelevanz*

Neben der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit ist die Verlängerung der *progressionsfreien Zeit* ein Therapieziel (24). *PFS* ist ein kombinierter Endpunkt aus den Nutzenkategorien Mortalität und Morbidität (Ansprechen). *PFS* wird von der EMA und der FDA neben der Heilungsrate und dem Gesamtüberleben als einer der primären Studienendpunkte bei Studien zu Krebstherapien gefordert (32, 33). Das *PFS* ist insbesondere klinisch relevant, da es auch bei Studien mit kleinen Fallzahlen oder einer kurzen Studiendauer robuste Aussagen über die Effektivität einer Therapie ermöglicht (34).

Auch die *Zeit bis zur Krankheitsprogression* ist ein akzeptierter Endpunkt, der in klinischen Studien erhoben wird, um das Gesamtüberleben beim progredienten Multiplen Myelom zu prognostizieren (3). Die Krankheitsprogression ist ein wichtiger Parameter für die Kontrolle der Therapie. Das damit bestimmte Fortschreiten der Erkrankung ist ein Indikator für die Überprüfung, ob eine Rezidivtherapie erforderlich ist.

Validität / Operationalisierung

Der Endpunkt *PFS* wird in der zur Bewertung herangezogenen relevanten Studie ALCYONE operationalisiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Eintreten der Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien (25-27) oder des Todes, je nachdem, was zuerst eintritt.

Der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* wird in der zur Bewertung herangezogenen Studie ALCYONE operationalisiert als Zeitspanne von Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Nachweis einer Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien (25-27) oder Tod durch Krankheitsprogression, je nachdem, was zuerst eintritt.

Die so operationalisierten Endpunkte *PFS* und *Zeit bis zur Krankheitsprogression* sind Maße für das Erreichen des oben genannten Therapieziels. Das Therapieziel der Progressionsfreiheit erhält seine Relevanz vor dem Hintergrund, dass unbehandelte oder unzureichend behandelte Patienten unter belastenden und schmerzhaften Symptomen oder lebensbedrohlichen Komplikationen leiden. Die im Sinne der Nutzenbewertung in der Indikation Multiples Myelom patientenrelevanten Endpunkte in der Kategorie Morbidität sind daher insbesondere die Maße, welche die Symptomatik direkt erfassen. Das *PFS* bzw. die *Zeit bis zur Krankheitsprogression* werden zur Unterstützung dargestellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*Patientenrelevanz*

Nach dem Erreichen der bestmöglichen Remission ist ein zentrales Ziel der Behandlung von Patienten, bei denen Symptomkontrolle und die Normalisierung myelombedingter Komplikationen erreicht wurden, den Eintritt von körperlichen Schädigungen wie z. B. Organversagen, Knochenbrüchen, Infektionen und die Gefahren eines anämischen Zustandes zu verhindern bzw. so lange wie möglich zu verzögern. Die Klinik des Multiplen Myeloms kann sich patientenindividuell hinsichtlich der Geschwindigkeit des Fortschreitens, der jeweiligen Ausprägung und Lokalisation der Myelomherde im Körper und der Ausprägung der Symptomatik (z. B. Osteolysen, Nierenschädigung, Anämie oder Weichteilmanifestation) der Lokalisation von Läsionen (z. B. im Halswirbel, dem Schädel, in den Extremitäten), der Patientenbelastung (Fatigue, psychische Belastung) und der z. T. lebensgefährdenden Komplikationen (z. B. Sepsis als Folge der erhöhten Infektanfälligkeit und Herzrhythmusstörungen bis zum Herzstillstand aufgrund von Hyperkalzämien) je Patient sehr unterscheiden.

Bei Vorliegen mindestens eines der in den CRAB-Kriterien festgelegten Grenzwerte liegen myelombedingte Endorganschäden vor, die gemäß der DGHO-Leitlinie eine Behandlung indizieren (24). Durch das Messen der Hyperkalzämie (C), Niereninsuffizienz (R), Anämie (A) und Knochenbeteiligung (B) wird ein großer Teil der Symptomatik erfasst. Dabei markieren die Grenzwerte jeweils einen Zustand, in dem ein hohes Risiko für das Auftreten von den Patienten belastenden Symptomen oder bedrohlichen Komplikationen besteht oder diese bereits vorliegen.

Die Entscheidung zur Einleitung einer Folgetherapie markiert den Zeitpunkt, zu dem eine spürbare Symptomatik vorliegt oder aber als unmittelbar bedrohend anzunehmen ist. Diese spürbare oder drohende spürbare Symptomatik infolge einer Krankheitsprogression ist der Grund für die Einleitung der Rezidivtherapie. Die Vermeidung von belastenden Symptomen oder bedrohlichen Komplikationen ist für Patienten mit Multiplem Myelom höchst relevant.

In der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 6. Mai 2014 (16) wird angeführt, dass die „Verringerung von Krankheitssymptomen oder die Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten oder zur Verschlechterung von Krankheitssymptomen [ist] entscheidend“ ist. Im Einklang damit wird die *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, die den Zeitpunkt einer vorliegenden oder drohenden relevanten Symptomatik markiert, als patientenrelevanter Endpunkt dargestellt und zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen.

Validität / Operationalisierung

Der Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* wird in der zur Bewertung herangezogenen relevanten Studie ALCYONE operationalisiert als der Zeitraum zwischen Randomisierung und dem Beginn der nachfolgenden Myelomtherapie. Tod durch Krankheitsprogression ohne Start einer nachfolgenden Myelomtherapie wird als Ereignis gezählt.

In der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 6. Mai 2014 (16) weist der G-BA auf die Schwierigkeit in der Operationalisierung dieses Endpunktes aufgrund der starken Abhängigkeit von individuellen Patienten-Arzt-Entscheidungen hin. Dadurch wird nicht die Patientenrelevanz des Endpunktes an sich in Frage gestellt. Die Schwierigkeiten in der Operationalisierung, die vor allem in der Dokumentation der patientenindividuellen Therapieentscheidung liegen, könnten jedoch die Quantifizierung des Zusatznutzen aufgrund dieses Endpunktes beeinträchtigen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird daher für diesen Endpunkt keine Quantifizierung vorgenommen.

EQ-5D VAS

Patientenrelevanz

Der EQ-5D ist ein generisches Messinstrument zur Messung des Gesundheitszustandes. Es ist aus zwei Komponenten zusammengesetzt.

Das Instrument besteht aus zwei Komponenten. Die erste Komponente, ein deskriptiver Teil, setzt sich aus fünf Dimensionen mit je fünf Antwortmöglichkeiten (EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; EQ-5D-5L) zu verschiedenen Aspekten zur Beurteilung der Lebensqualität zusammen (Mobilität, die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen und Angst/Niedergeschlagenheit). Die Antworten werden anhand standardisierter Berechnungsvorgaben in einen Indexwert umgerechnet. Die zweite Komponente bildet eine visuelle Analogskala, die wie ein Thermometer gestaltet ist und deren Werte senkrecht angeordnet sind. Auf dieser Skala haben die Befragten die Möglichkeit, ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) selbst einzuschätzen. Es liegen für den EQ-5D in zahlreichen Indikationen und Bevölkerungsgruppen (nach Geschlecht, Alter und Nationalität) Normwerte vor, die eine objektive Interpretation der Ergebnisse gewährleisten (35).

Validität / Operationalisierung

Der EQ-5D wird als weitverbreitetes, valides generisches Instrument zur Messung der Lebensqualität anerkannt (36). Somit ist der EQ-5D ein verlässliches Messinstrument. Die *EQ-5D VAS* ist einfach in der Handhabung, validiert und sensitiv für Änderungen und ausreichend verlässlich zur Unterscheidung von verschiedenen Patientenpopulationen (35). Eine Veränderung der VAS von 68 % (Mittelwert ~7 %) wird indikationsübergreifend als MCID betrachtet. In zwei Studien zur Validierung der MCID für den EQ-5D-Fragebogen wird die MCID in ankerbasierten und verteilungsbasierten Verfahren beurteilt (35). Neben Patienten verschiedener Indikationen werden auch Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen untersucht. Es wird für die VAS eine MCID von acht bis zwölf Punkten berechnet. Da die Herleitung der MCID in diesen Studien nicht explizit an Myelom-Patienten gezeigt wird bzw. unklar ist, wie hoch der Anteil an Myelom-Patienten in den o. g. Studien ist, werden Ergebnisse zur klinisch relevanten Verbesserung/ Verschlechterung für die MCID von sieben und von zehn Punkten berechnet.

In der zur Bewertung herangezogenen relevanten Studie ALCYONE werden die Erhebungen und Auswertungen des Gesundheitszustandes anhand des EQ-5D-5L folgendermaßen operationalisiert:

- Erhebung:
 - innerhalb eines Zeitraums von 21 Tagen vor Randomisierung (zu Baseline)
 - anschließend im 1. Behandlungsjahr alle 12 Wochen beginnend mit Tag 1 des 1. Zyklus, ab dem 2. Behandlungsjahr alle 24 Wochen bis zum Eintritt der Krankheitsprogression
 - in Woche 8 und 16 nach der Krankheitsprogression innerhalb eines zweiwöchigen Zeitfensters vor bzw. nach dem gesetzten Messzeitpunkt
- Auswertung:
 - Verbesserung / Verschlechterung der *EQ-5D VAS* um ≥ 7 und ≥ 10 Punkte (Responderanalyse)
 - Zeit bis zur Verbesserung / Verschlechterung der *EQ-5D VAS* um ≥ 7 und ≥ 10 Punkte

EORTC QLQ-C30

Patientenrelevanz

Das Instrument EORTC QLQ-C30 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur Messung der Lebensqualität und der krankheitsbezogenen Symptome. Das Instrument EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Einzelfragen aus denen 15 Skalen abgeleitet werden: fünf funktionale Skalen (physisches, kognitives und emotionales Befinden, Rollenfunktion und Sozialfunktion) sowie eine Skala zum globalen Gesundheitszustand. Diese werden der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Des Weiteren umfasst das Instrument drei Multi-Item Symptomskalen (Fatigue, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen) sowie sechs Single-Item Symptomskalen (Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten). Diese werden den krankheitsbezogenen Symptomen in der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.

Die Skalen werden anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals (37) in Punkte zwischen 0 und 100 transformiert. Eine höhere Punktzahl in den Funktionsskalen und im allgemeinen Gesundheitszustand ist mit einer Verbesserung bzw. in den Symptomskalen mit einer Verschlechterung zu interpretieren (12).

Validität / Operationalisierung

In der zugrundeliegenden Validierungsstudie wird für den EORTC QLQ-C30 bei der Beantwortung fast aller Items eine Übereinstimmung zwischen Studiendurchführenden und Patienten beobachtet (38). Die mediane Übereinstimmung über alle Items sowie das mediane Kappa beträgt 0,85. Kappa ist ein Koeffizient, mit dem die Übereinstimmung nominaler Skalen gemessen werden kann (39). Damit sind die Werte dieser Validierungsstudie als hoch einzuschätzen. Dies unterstreicht die Validität des EORTC QLQ-C30 (38). Die Test-Retest Reliabilität des EORTC QLQ-C30 wird in einer Studie nachgewiesen (40). Die MCID für die einzelnen Subskalen können Zeng et al. entnommen werden (41). Zur Bewertung der Relevanz des Schwellenwerts von zehn Punkten als MCID wird vom G-BA ebenfalls die zu Grunde liegende Studie zur Bestimmung des Schwellenwerts von Osoba et al. 1998 (42) als für die Indikation des Multiplen Myeloms angemessen eingestuft und bereits in Beschlüssen zum Multiplen Myelom berücksichtigt (43, 44).

In der zur Bewertung herangezogenen relevanten Studie ALCYONE werden die Erhebungen und Auswertungen des EORTC QLQ-C30 folgendermaßen operationalisiert:

- Erhebung:
 - innerhalb eines Zeitraums von 21 Tagen vor Randomisierung (zu Baseline)
 - anschließend im 1. Behandlungsjahr alle 12 Wochen beginnend mit Tag 1 des 1. Zyklus, ab dem 2. Behandlungsjahr alle 24 Wochen bis zum Eintritt der Krankheitsprogression
 - in Woche 8 und 16 nach der Krankheitsprogression innerhalb eines zweiwöchigen Zeitfensters vor bzw. nach dem gesetzten Messzeitpunkt
- Auswertung:
 - Verbesserung / Verschlechterung der *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* um ≥ 10 Punkte (Responderanalyse)
 - Zeit bis zur Verbesserung / Verschlechterung der *EORTC QLQ-C30-Symptomskalen* um ≥ 10 Punkte

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden der *Allgemeine Gesundheitszustand* und die *Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30* herangezogen. Die Beschreibung des Erhebungsinstruments, dessen Validierung sowie die Erhebung und Auswertung ist unter der Nutzenkategorie Morbidität dargestellt.

Verträglichkeit

Patientenrelevanz

Nahezu alle Arzneimittel üben neben erwünschten auch unerwünschte Wirkungen auf den menschlichen Körper aus. Die Bedeutung unerwünschter Ereignisse ist abhängig von ihrem Schweregrad, der Häufigkeit sowie der Reversibilität ihrer Symptome. Insbesondere schwerwiegende und irreversible unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Gegenstand der Entscheidung über die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln im Rahmen ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung.

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

Validität / Operationalisierung

Unerwünschte Ereignisse werden in der Studie ALCYONE als unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (TEAE, Treatment Emergent Adverse Events) dargestellt. Dabei handelt es sich um nach Beginn der ersten Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation bzw. bis zum Tag des Beginns der nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem, was früher eintritt, auftretende unerwünschte Ereignisse, oder jedes unerwünschte Ereignis, das unabhängig vom Eintrittsdatum des Ereignisses (sehr wahrscheinlich, wahrscheinlich, möglicherweise) auf die Medikamente bezogen ist, oder ein unerwünschtes Ereignis, das zu Baseline vorhanden ist, sich aber in Hinblick auf den Toxizitätsgrad verschlechtert oder vom Prüfarzt in der Folge als Medikamentenbezogen eingestuft wird.

Im Weiteren wird die Bezeichnung *Unerwünschte Ereignisse* im Sinne dieser Definition von TEAE verwendet. Die Dokumentation der unerwünschten Ereignisse durch den Prüfarzt erfolgt in der bewertungsrelevanten Studie ALCYONE hinsichtlich Terminologie und Graduierung gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) in der Version 4.03. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgt gemäß MedDRA in der Version 20.0 nach SOC und PT. Die Dokumentation und die Kodierung entsprechen somit den internationalen Standards und sind validiert.

4.2.5.2.3 Analyse Populationen

Für die Studie ALCYONE werden die Analysen der betrachteten Endpunkte an den folgenden Analyse-Populationen durchgeführt:

- Intention to treat-Population:
definiert als die Population aller randomisierten Studienteilnehmer.
- Safety-Population:
definiert als die Population aller Studienteilnehmer, die mindestens einmal Studienmedikation erhalten haben.
- Population mit bewertbarem Ansprechen (Response-evaluable population):
definiert als die Population derjenigen Studienteilnehmer mit einer bestätigten Diagnose eines Multiplen Myeloms und messbarer Krankheit zu Baseline oder beim Screeningbesuch. Zusätzlich müssen die Studienteilnehmer dieser Population mindestens einmal Studienmedikation erhalten sowie eine adäquate Erhebung des Krankheitsstatus nach der Erhebung zu Baseline durchführen. Diese Population ist die Basis für die Population mit bewertbarem Ansprechen $\geq$ PR
- Population mit bewertbarem Ansprechen $\geq$ PR:
definiert als die Population mit bewertbarem Ansprechen, die mindestens eine PR erreicht haben.

Die Angabe der zugrunde gelegten Analyse-Population ist bei dem jeweiligen Endpunkt angegeben. In der Tabelle 4-3 ist die Größe der jeweiligen Analyse-Population für die Studie ALCYONE aufgeführt.

Tabelle 4-3: Analyse-Populationen in der Studie ALCYONE

Studienpopulation	D-VMP	VMP	Gesamt	Angewendet auf folgende Endpunkte
Intention to treat-Population	350	356	706	PFS, Ansprechen, MRD-Negativität, Gesamtüberleben, Zeit bis zur Krankheitsprogression, Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, Zeit bis zum ersten Ansprechen, EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30
Safety-Population	346	354	700	Sicherheit und Verträglichkeit
Population mit bewertbarem Ansprechen	337	341	678	Ansprechen, Zeit bis zum ersten Ansprechen
Population mit bewertbarem Ansprechen $\geq$ PR	318	263	581	Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens
Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison. Quelle: Studienbericht 54767414MMY3007, Tabelle 13 und Tabelle 22 (45).				

4.2.5.2.4 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Wenn nicht anders angegeben, gelten die folgenden Erläuterungen zu den eingesetzten statistischen Methoden für die Studie ALCYONE. Die verwendeten Stratifizierungsfaktoren in den stratifizierten Auswertungen sind die in der Studie ALCYONE zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. $\geq$ 75 Jahre). Sofern nicht anders angegeben, werden die 95 %-KI und p-Werte geeigneter zweiseitiger statistischer Tests mit einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Detaillierte Angaben zur Operationalisierung der analysierten Endpunkte finden sich in den entsprechenden Abschnitten dieses Moduls. Die verwendeten Analysepopulationen finden sich in Tabelle 4-3. Die in diesem Abschnitt 4.2.5.2.4 gemachten Angaben gelten für alle in Abschnitt 4.3.1 dargestellten Datenschnitte.

Für den Endpunkt **Gesamtüberleben** wird das mediane Gesamtüberleben und die Überlebensrate zu definierten Zeitpunkten mit der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Für den Vergleich der Therapiearme wird ein stratifizierter zweiseitiger Log-rank-Test verwendet. Die Darstellung der Überlebenszeiten erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko. Für die Quantifizierung des Effektes der Gabe von Daratumumab auf das Gesamtüberleben wird das Hazard Ratio mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert mittels eines stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen berechnet.

Für die Endpunkte **PFS**, **Zeit bis zur Krankheitsprogression**, **Zeit bis zum ersten Ansprechen**, **Dauer des Ansprechens** und **Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie** erfolgen die Ereigniszeitanalysen analog zur Auswertung für das Gesamtüberleben.

Für die Auswertung der Endpunkte zum **Ansprechen** und der **MRD-Negativität** werden die Effektmaße Odds Ratio (OR), Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) jeweils mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Die Berechnungen erfolgen stratifiziert nach den zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren.

Die Auswertung der **patientenberichteten Endpunkte** erfolgt unter Verwendung von validierten klinischen Relevanzschwellen, sogenannten MCID, anhand der ITT-Population. Dabei wird sowohl die Verbesserung als auch die Verschlechterung um den jeweiligen Schwellenwert betrachtet. Es werden die Effektmaße OR, RR und RD jeweils mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert analog zu der oben beschriebenen Methodik für Ansprechen und MRD berechnet. Für die Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung um einen Wert größer oder gleich der jeweiligen MCID wird das Hazard Ratio mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert mittels eines stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen berechnet.

Für die Auswertung der **Verträglichkeitsendpunkte** werden die Effektmaße OR, RR und RD jeweils mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert analog zu der oben beschriebenen Methodik für Ansprechen und MRD berechnet. Diese Effektmaße sind bei unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungszeiten in den Studienarmen allerdings als verzerrt anzusehen. Um die unterschiedlichen Behandlungs- bzw. Beobachtungszeiten zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm zu berücksichtigen, werden bei der Auswertung der Sicherheitsendpunkte zeitadjustierte Analysen unter Verwendung eines stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells eingesetzt und Hazard Ratios mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert berechnet. Als einzige erklärende Variable dient der Behandlungsarm.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

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

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

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

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

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (ALCYONE) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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.

Sensitivitätsanalysen dienen der Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und den gezogenen Schlussfolgerungen unter Variation methodischer Faktoren. In der zur Nutzenbewertung herangezogenen Studie ALCYONE wurden präspezifiziert verschiedene Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt PFS durchgeführt. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind konsistent zu den hier dargestellten primären Analyseergebnissen (45). Für die Bewertung des Nutzens und die Ableitung des Zusatznutzens werden die Sensitivitätsanalysen als nicht relevant angesehen und daher in dem vorliegenden Modul 4 nicht dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

4.2.5.5.1 Übersicht über die Subgruppen

Für die Studie ALCYONE werden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt, um potenzielle Effektmodifikatoren, d. h. klinische Faktoren, welche die Effekte beeinflussen, zu untersuchen.

Die Tabelle 4-4 zeigt alle durchgeführten Subgruppenanalysen der patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 4-4: Subgruppen für die Studie ALCYONE

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)	Wirksamkeits- endpunkte	Verträglichkeits- endpunkte
Geschlecht	• männlich • weiblich	x	x
Alter	• <75 Jahre • ≥75 Jahre	x	e)
	• <65 Jahre • 65 bis <75 Jahre • ≥75 Jahre	e)	x
Ethnie	• weiß • andere	x	x

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)	Wirksamkeits- endpunkte	Verträglichkeits- endpunkte
Nierenfunktion	>60 ml/min ≤60 ml/min	x	e)
	<30 ml/min 30 bis <60 ml/min 60 bis <90 ml/min ≥90 ml/min	e)	x
Leberfunktion	- normal - beeinträchtigt ^a	x	x
Region	- Europa - andere	x	x
ISS-Stadium	- I - II - III	x	e)
Myelomtyp	- IgG - kein IgG	x	e)
Zytogenetisches Risiko	- Hochrisiko ^b - Standardrisiko	x	e)
ECOG-PS	0 1-2	x	e)
EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (post hoc definiert)	- EMA-Population ^c - Nicht EMA-Population ^d	x	x

a: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin ≤ULN und AST >ULN oder ULN<Gesamtbilirubin ≤1,5xULN), moderat (1,5xULN<Gesamtbilirubin≤3xULN), schwer (Gesamtbilirubin >3xULN).

b: Zur Hochrisikogruppe zählen Patienten mit einer zytogenetischen Anomalität (del17p, t(4;14), t(14;16)) zu Baseline.

c: Patienten <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2, ≥70 Jahre.

d: Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS 0 oder 1.

e: Diese Subgruppenanalysen sind ebenfalls durchgeführt und in den Janssen Zusatzanalysen aufgeführt (73).

Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); min: Minute; ml: Milliliter; MM: Multiples Myelom; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); ULN: Oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal).

Die EMA fordert in ihrem Bewertungsbericht zur Zulassungserweiterung die Bildung einer Subgruppe in Hinblick auf die Nichteignung zur Stammzelltransplantation (46), um die Eignung der gesamten Studienpopulation für das angestrebte Anwendungsgebiet einschätzen zu können. Es wird entsprechend der EMA-Definition zur „ASCT-Nichteignung“ die folgende Subgruppe gebildet:

EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (EMA-Population):

- Patienten <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten
- Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2
- Patienten ≥ 70 Jahre

Die verbleibenden Patienten werden der Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (Nicht EMA-Population) zugeordnet:

- Patienten 65-69 Jahre mit ECOG 0-1

Nähere Ausführungen zur Ableitung der gebildeten Subgruppen finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.2.

4.2.5.5.2 Methodik der Subgruppenanalysen

Für die Studie ALCYONE werden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine Übersicht über die im Statistischen Analyseplan für die Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte festgelegten Subgruppen ist der Tabelle 4-4 zu entnehmen. In diesem Dossier werden die in der Tabelle 4-4 aufgeführten Subgruppenanalysen dargestellt. Die Subgruppenanalysen werden für alle Endpunkte für den jeweils aktuellsten Datenschnitt dargestellt.

Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstest bewertet. Als Interaktionstests werden abhängig vom jeweiligen Endpunkt Interaktionsterme zwischen der Therapievariablen und der entsprechenden Subgruppenvariable im statistischen Modell berücksichtigt. Für die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *PFS*, *Zeit bis zur Krankheitsprogression*, *Zeit bis zum ersten Ansprechen*, *Dauer des Ansprechens*, *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, *die patientenberichteten Endpunkte* und die *Verträglichkeitsendpunkte* wird ein stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell und für die Endpunkte *Ansprechen* und *MRD-Negativität* ein logistisches Regressionsmodell eingesetzt. Als Interaktions-p-Wert wird im Ergebnisteil der p-Wert des Interaktionsterms basierend auf einem *type III sums of squares* Test angegeben.

Laut IQWiG-Methodenpapier (47) wird ein p-Wert <0,05 im Interaktionstest als Beleg für unterschiedliche Effekte interpretiert. In einem solchen Fall werden die Ergebnisse separat für die Subgruppenkategorien präsentiert und diskutiert. Für den Fall, dass kein Beleg für eine signifikante Interaktion vorliegt, wird keine nach Subgruppenkategorien getrennte Analyse präsentiert.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind unter den Gesichtspunkten zu beurteilen, dass die Studien nicht auf die Subgruppenanalysen gepowert sind und dass aufgrund der Vielzahl der durchgeführten Interaktionstests das Auftreten signifikanter Werte zufällig erfolgen kann. Bei der Interpretation der Ergebnisse sind zudem die zum Teil kleinen Fallzahlen innerhalb der Subgruppen zu berücksichtigen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
ALCYONE (54767414MMY3007, NCT02195479)	ja	ja	laufend (Rekrutierung beendet)	ereignisgesteuert	Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison vs. Bortezomib-Melphalan-Prednison
Abkürzungen: vs.: versus.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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.

Die Angaben in der Tabelle 4-5 haben den Stand 24.07.2018.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
54767474MMY1001 (NCT01998971)	Bei der MMY1001 handelt es sich um eine mehrarmige, jedoch nicht randomisierte Studie, in die sowohl neu diagnostizierte Patienten als auch Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom eingeschlossen sind. Die Patienten des bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebietes erhalten als Therapie D-VMP, jedoch abweichend von dem Regime in der bewertungsgegenständlichen Studie (Studie ALCYONE). Insgesamt werden 12 Patienten mit diesem Regime behandelt. Da jedoch eine kontrollierte, randomisierte Studie und damit mit höherem Evidenzgrad vorliegt (Studie ALCYONE), wird die Studie MMY1001 nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.
Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison.	

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.

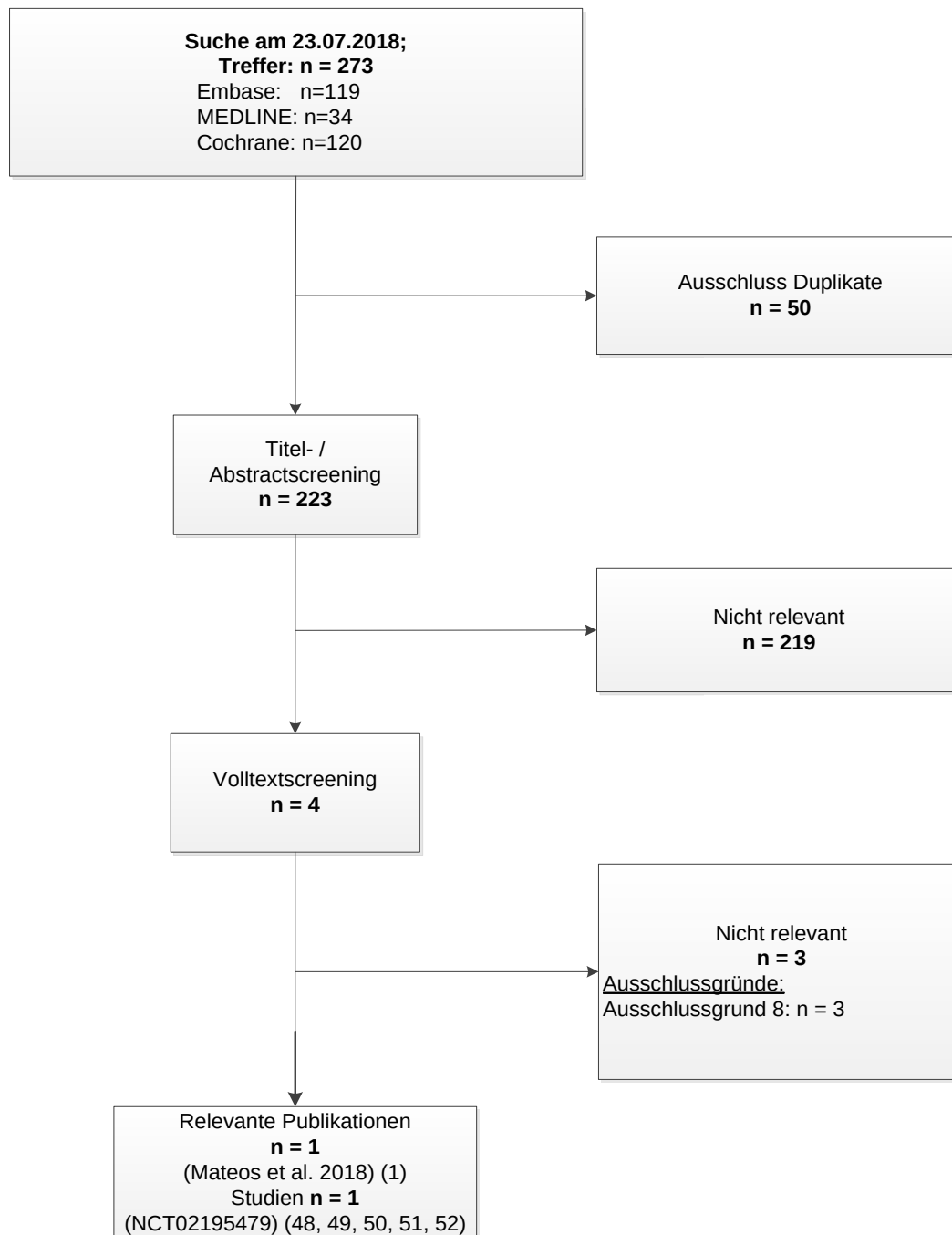


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Daratumumab wird wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben in den Datenbanken *MEDLINE*, *Embase* und *Cochrane Central Register of Controlled Trials* mithilfe der Suchoberfläche Ovid® durchgeführt (Suchzeitpunkt: 23.07.2018). Die Suche nach RCT mit Daratumumab im bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet ergibt zum Suchzeitpunkt eine Trefferzahl von insgesamt 273 Publikationen. Nach Ausschluss der Duplikate (n=50) werden die verbleibenden 223 Publikationen gemäß den in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) genannten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract werden 219 Publikationen für die Fragestellung als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden vier Publikationen wird im Anschluss der Volltext hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) genannten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Im Ergebnis entspricht eine Publikation den vorgegebenen Anforderungen. Die anderen im Volltext gesichteten drei Publikationen werden ausgeschlossen. Die Dokumentation der ausgeschlossenen Publikationen erfolgt im Anhang 4-C. Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT gemäß der Fragestellung ergibt eine relevante Publikation, die sich auf die klinische Studie ALCYONE (1) bezieht (Abbildung 4-1).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) 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 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ALCYONE (54767414MMY3007, NCT02195479)	Clinicaltrials.gov (48) ICTRP (49, 50) EU-CTR (51) PharmNet.Bund (52)	ja	ja	laufend (Rekrutierung beendet)
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Abkürzungen: ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; EU-CTR: European Clinical Trials Register.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-7 haben den Stand 24.07.2018.

Die Studienregistersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Daratumumab wird wie in Abschnitt 4.2.3.3 beschrieben in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR; <http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP; <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de) durchgeführt (Suchzeitpunkt: 24.07.2018). Die Dokumentation der ausgeschlossenen Studien erfolgt in Anhang 4-D.

Die Studienregistersuche nach RCT mit Daratumumab im bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet ergibt zum Suchzeitpunkt eine relevante Studie, die auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurde (Tabelle 4-7). Die Studie ALCYONE wird in allen vier Registern (Clinicaltrials.gov, ICTRP, EU-CTR und PharmNetBund) identifiziert.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Register-eintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
ALCYONE (54767414MMY3007, NCT02195479)	ja	ja	nein	ja (45, 53, 54)	ja (48-52)	ja (1)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ALCYONE (54767414MMY3007, NCT02195479)	RCT, offen, zweiarmig, parallel, aktiv-kontrolliert, multizentrisch, Phase III	- ≥ 18 Jahre - Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die als Kandidaten für eine Hochdosischemo- therapie mit Stammzelltrans- plantation nicht in Frage kommen (< 65 Jahre bei Vorhandensein von bedeutenden Komorbiditäten, ≥ 65 Jahre) - ECOG-PS ≤ 2	D-VMP (N=350) VMP (N=356)	Screeningphase: Bis zu 21 Tagen vor Randomisierung Behandlungsphase: Ereignisgesteuert (Behandlung bis Krankheitsprogression oder Studienabbruch) Mediane Behandlungsdauer: <i>1. Datenschnitt:</i> D-VMP-Arm: 14,74 Monate VMP-Arm: 11,99 Monate <i>2. Datenschnitt:</i> D-VMP-Arm: 18,20 Monate VMP-Arm: 11,99 Monate <i>3. Datenschnitt:</i> D-VMP-Arm: 25,22 Monate VMP-Arm: 11,99 Monate Mediane Nachbeobachtungsdauer:	Studienzentren: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Deutschland, Georgien, Griechenland, Großbritannien, Italien, Japan, Korea, Kroatien, Mazedonien, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Serbien, Spanien, Tschechien, Türkei, Ukraine, Ungarn, USA. Zeitraum: Studienaufnahme: 09.02.2015 Laufende Studie (Rekrutierung beendet)	Primärer Endpunkt: - PFS Sekundäre Endpunkte: - Gesamtansprechrate - Anteil der Patienten mit einem sehr guten partiellen Ansprechen (very good partial response, VGPR) oder besser - Anteil der Patienten mit komplettem Ansprechen (complete response, CR) oder besser - Anteil der Patienten mit stringent komplettem Ansprechen (stringent complete response, sCR) - Anteil der Patienten mit MRD- Negativität - Gesamtüberleben - PFS2

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				1. <i>Datenschnitt:</i> D-VMP-Arm: 16,89 Monate VMP-Arm: 16,23 Monate Gesamt: 16,49 Monate 2. <i>Datenschnitt:</i> D-VMP-Arm: 20,37 Monate VMP-Arm: 20,01 Monate Gesamt: 20,14 Monate 3. <i>Datenschnitt:</i> D-VMP-Arm: 27,96 Monate VMP-Arm: 27,43 Monate Gesamt: 27,79 Monate <i>Datenschnitte:</i> 1. <i>Datenschnitt</i> (2. Interimsanalyse): 12.06.2017 2. <i>Datenschnitt</i> (120-Tage-Sicherheits- datenschnitt): 12.10.2017		- Zeit bis zur Krankheits- progression - Zeit bis zum ersten Ansprechen - Dauer des Ansprechens - Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie - Patientenberichtete Endpunkte: EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L - Sicherheit und Verträglichkeit von Daratumumab in der Kombination mit VMP <i>Explorative Endpunkte:</i> - Vorhersagekraft von Biomarkern auf Ansprechen und Therapieresistenz - Beurteilung der Beständigkeit von MRD-Negativität

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
				3. Datenschnitt (1 Jahr nach dem 1. Datenschnitt.) 12.06.2018		
Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; etc.: et cetera; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; ITT: Intention to treat; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); N: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population (hier ITT); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); USA: United States of America ; VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison; z. B.: zum Beispiel. Quelle: Studienbericht 54767414MMY3007 (45).						

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

Studie	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
ALCYONE (54767414MMY3007, NCT02195479)	D-VMP-Arm: <u>Daratumumab:</u> Zyklus 1 (Länge: 42 Tage): 16 mg/kg KG i.v. Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36 Zyklus 2-9 (Länge: 42 Tage): 16 mg/kg KG i.v. Tag 1, 22 ab Zyklus 10 (Länge: 28 Tage): 16 mg/kg KG i.v. Tag 1 + <u>Bortezomib:</u> Zyklus 1 (Länge: 42 Tage): 1,3 mg/m ² KOF s.c. Tag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 Zyklus 2-9 (Länge: 42 Tage): 1,3 mg/m ² KOF s.c. Tag 1, 8, 22, 29 + <u>Melphalan:</u> Zyklus 1-9 (Länge: 42 Tage): 9 mg/m ² KOF p. o. Tag 1, 2, 3, 4 + <u>Prednison:</u> Zyklus 1-9 (Länge: 42 Tage): 60 mg/m ² KOF p. o. Tag 1, 2, 3, 4	VMP-Arm: <u>Bortezomib:</u> Zyklus 1 (Länge: 42 Tage): 1,3 mg/m ² KOF s.c. Tag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 Zyklus 2-9 (Länge: 42 Tage): 1,3 mg/m ² KOF s.c. Tag 1, 8, 22, 29 + <u>Melphalan:</u> Zyklus 1-9 (Länge: 42 Tage): 9 mg/m ² KOF p. o. Tag 1, 2, 3, 4 + <u>Prednison:</u> Zyklus 1-9 (Länge: 42 Tage): 60 mg/m ² KOF p. o. Tag 1, 2, 3, 4	<i>Prämedikation vor der Infusion von Daratumumab:</i> • Paracetamol (Acetaminophen) 650 bis 1.000 mg i.v. oder p. o. ca. 1 Stunde vor der Daratumumab-Infusion • Antihistaminikum (Diphenhydramin 25-50 mg i.v. oder p. o. oder ein Äquivalent eines H1-Blockers ca. 1 Stunde vor der Daratumumab-Infusion) • Dexamethason 20 mg i.v. oder p. o. ca. 1 Stunde vor der Daratumumab-Infusion. Substitutionen für Dexamethason sind erlaubt. An Tagen, an denen die Patienten die Dexamethason-Dosis in der Klinik erhalten, kann Prednison nicht zu Hause eingenommen werden • Leukotrien-Rezeptor-Antagonist (optional) an Tag 1 des 1. Zyklus: Montelukast 10 mg p. o. oder ein Äquivalent ca. 1 Stunde vor der Daratumumab-Infusion • Die orale Prämedikation kann am Tag der Daratumumab-Infusion außerhalb der Klinik eingenommen werden, vorausgesetzt die Gabe erfolgt 3 Stunden vor der Daratumumab-Infusion <i>Postmedikation nach der Infusion von Daratumumab:</i> Für Patienten mit einem höheren Risiko für respiratorische Komplikationen (z. B. Patienten mit mildem Asthma oder COPD-Patienten mit FEV1 <80 %) soll folgende Postmedikation in Erwägung gezogen werden: • Antihistaminikum (Diphenhydramin oder ein Äquivalent) • Leukotrien-Rezeptor-Antagonist (Montelukast oder ein Äquivalent)

Studie	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	ggf. weitere Spalten mit Behandlungsscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
			• Kurz wirkender β_2-adrenerger Rezeptor-Agonist wie Salbutamol • Kontrollmedikation für Lungenerkrankungen (z. B. zu inhalierende Kortikosteroide $\pm$ lang-wirkender β_2-adrenerger Rezeptor-Agonist bei Asthma, lang-wirkende Bronchodilatoren wie Tiotropium oder Salmeterol $\pm$ zu inhalierende Kortikosteroide für COPD-Patienten)
Abkürzungen: COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease); D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; FEV1: Einsekundenkapazität (Forced Expiratory Volume in 1 second); i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; m²: Quadratmeter; KOF: Körperoberfläche; mg: Milligramm; p. o.: per os; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison. Quelle: Studienprotokoll 54767414MMY3007 (55).			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALCYONE (ITT-Population)			
Charakteristika	D-VMP	VMP	Gesamt
Demografische Charakteristika			
Alter			
N	350	356	706
Jahre MW (SD)	71,3 (6,66)	71,5 (5,82)	71,4 (6,25)
Median	71,0	71,0	71,0
Spannweite	(40; 93)	(50; 91)	(40; 93)
<65 Jahre n (%)	36 (10,3)	24 (6,7)	60 (8,5)
65-<75 Jahre n (%)	210 (60,0)	225 (63,2)	435 (61,6)
≥ 75 Jahre n (%)	104 (29,7)	107 (30,1)	211 (29,9)
Geschlecht			
N	350	356	706
Männlich n (%)	160 (45,7)	167 (46,9)	327 (46,3)
Weiblich n (%)	190 (54,3)	189 (53,1)	379 (53,7)

ALCYONE (ITT-Population)			
Charakteristika	D-VMP	VMP	Gesamt
Demografische Charakteristika			
Ethnizität („ethnicity“)			
N	350	356	706
Spanisch oder lateinamerikanisch n (%)	24 (6,9)	16 (4,5)	40 (5,7)
Nicht spanisch oder lateinamerikanisch n (%)	320 (91,4)	332 (93,3)	652 (92,4)
Unbekannt n (%)	2 (0,6)	4 (1,1)	6 (0,8)
Nicht berichtet n (%)	4 (1,1)	4 (1,1)	8 (1,1)
Herkunft („race“)			
N	350	356	706
Weiß n (%)	297 (84,9)	304 (85,4)	601 (85,1)
Schwarz oder afroamerikanisch n (%)	3 (0,9)	3 (0,8)	6 (0,8)
Asiatisch n (%)	47 (13,5)	45 (12,6)	92 (13,0)
Amerik. Indianer oder Einwohner Alaskas n (%)	0	0	0
Native Hawaiianer oder Pazifikinsulaner n (%)	0	0	0
Andere n (%) ^a	1 (0,3)	3 (0,8)	4 (0,6)
Unbekannt n (%)	1 (0,3)	0	1 (0,1)
Nicht berichtet n (%)	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,3)
Gewicht			
N	350	356	706
Gewicht MW kg (SD)	70,82 (14,728)	71,89 (14,691)	71,36 (14,709)
Median kg	69,00	71,00	70,00
Spannweite kg	(38,5-142,0)	(30,1-115,0)	(30,1-142,0)
<50 kg n (%)	17 (4,9)	19 (5,3)	36 (5,1)
50-64 kg n (%)	104 (29,7)	97 (27,2)	201 (28,5)
65-85 kg n (%)	184 (52,6)	176 (49,4)	360 (51,0)
>85 kg n (%)	45 (12,9)	64 (18,0)	109 (15,4)
Größe			
N	350	356	706
Größe MW cm (SD)	162,7 (9,65)	163,3 (10,16)	163,0 (9,91)
Median cm	162,4	163,0	163,0
Spannweite cm	(137; 186)	(125; 190)	(125; 190)

ALCYONE (ITT-Population)			
Charakteristika	D-VMP	VMP	Gesamt
Demografische Charakteristika			
Körperoberfläche			
N	350	356	706
Körperoberfläche MW cm (SD)	1,782 (0,2187) (0,2187)	1,799 (0,2235)	1,790 (0,2211) (0,2211)
Median cm	1,776	1,810	1,792
Spannweite cm	(1,24; 2,68)	(1,07; 2,39)	(1,07; 2,68)
ECOG-PS zu Baseline			
N	350	356	706
0 n (%)	78 (22,3)	99 (27,8)	177 (25,1)
1 n (%)	182 (52,0)	173 (48,6)	355 (50,3)
2 n (%)	90 (25,7)	84 (23,6)	174 (24,6)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
Myelom-Typ (Immunfixation oder Serum-FLC)			
N	350	356	706
IgG n (%)	224 (64,0)	229 (64,3)	453 (64,2)
IgA n (%)	73 (20,9)	82 (23,0)	155 (22,0)
IgM n (%)	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,3)
IgD n (%)	7 (2,0)	2 (0,6)	9 (1,3)
IgE n (%)	0	0	0
FLC n (%)	36 (10,3)	33 (9,3)	69 (9,8)
FLC Kappa n (%)	23 (6,6)	17 (4,8)	40 (5,7)
FLC Lambda n (%)	13 (3,7)	16 (4,5)	29 (4,1)
Biklonal n (%)	5 (1,4)	4 (1,1)	9 (1,3)
Negative Immunfixation n (%)	4 (1,1)	5 (1,4)	9 (1,3)
Messbare Erkrankung^b			
N	350	356	706
Serum			
IgG n (%)	143 (40,9)	140 (39,3)	283 (40,1)
IgA n (%)	49 (14,0)	53 (14,9)	102 (14,4)
Andere ^c n (%)	6 (1,7)	3 (0,8)	9 (1,3)
Serum und Urin	91 (26,0)	105 (29,5)	196 (27,8)
Nur Urin n (%)	43 (12,3)	37 (10,4)	80 (11,3)
Nur Serum FLC n (%)	18 (5,1)	18 (5,1)	36 (5,1)

ALCYONE (ITT-Population)			
Charakteristika	D-VMP	VMP	Gesamt
Demografische Charakteristika			
ISS^d			
N	350	356	706
I n (%)	69 (19,7)	67 (18,8)	136 (19,3)
II n (%)	139 (39,7)	160 (44,9)	299 (42,4)
III n (%)	142 (40,6)	129 (36,2)	271 (38,4)
Zeit von Diagnose bis Randomisierung			
N	350	356	706
Monate MW (SD)	1,09 (1,056)	1,27 (1,737)	1,18 (1,442)
Median Monate	0,76	0,82	0,79
Spannweite Monate	(0,1; 11,4)	(0,1; 25,3)	(0,1; 25,3)
Zahl der lytischen Knochenläsionen			
N	350	356	706
keine	71 (20,3)	83 (23,3)	154 (21,8)
1-3 n (%)	81 (23,1)	79 (22,2)	160 (22,7)
4-10 n (%)	64 (18,3)	71 (19,9)	135 (19,1)
>10 n (%)	134 (38,3)	123 (34,6)	257 (36,4)
Myelom-assoziierte Osteopenie			
N	349	356	705
Ja n (%)	177 (50,7)	160 (44,9)	337 (47,8)
Nein n (%)	172 (49,3)	196 (55,1)	368 (52,2)
Anzahl extramedulläre Plasmozytome			
N	350	356	706
0 n (%)	334 (95,4)	336 (94,4)	670 (94,9)
≥1 n (%)	16 (4,6)	20 (5,6)	36 (5,1)
Auswertbare Beurteilung des Knochenmarks			
N	350	356	706
Ja n (%)	350 (100,0)	356 (100,0)	706 (100,0)
Nein n (%)	0	0	0

ALCYONE (ITT-Population)			
Charakteristika	D-VMP	VMP	Gesamt
Demografische Charakteristika			
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie/Aspirat)			
N	350	356	706
<10 n (%)	13 (3,7)	3 (0,8)	16 (2,3)
10-30 n (%)	126 (36,0)	140 (39,3)	266 (37,7)
>30 n (%)	211 (60,3)	213 (59,8)	424 (60,1)
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie)			
N	147	158	305
<10 n (%)	5 (3,4)	4 (2,5)	9 (3,0)
10-30 n (%)	35 (23,8)	43 (27,2)	78 (25,6)
>30 n (%)	107 (72,8)	111 (70,3)	218 (71,5)
Prozentualer Anteil Plasmazellen (Aspirat)			
N	326	318	644
<10 n (%)	21 (6,4)	13 (4,1)	34 (5,3)
10-30 n (%)	146 (44,8)	157 (49,4)	303 (47,0)
>30 n (%)	159 (48,8)	148 (46,5)	307 (47,7)
Zytogenetisches Risikoprofil ^e			
N	314	302	616
Standard-Risiko n (%)	261 (83,1)	257 (85,1)	518 (84,1)
Hohes Risiko n (%)	53 (16,9)	45 (14,9)	98 (15,9)
del17p n (%)	29 (9,2)	27 (8,9)	56 (9,1)
t(4;14) n (%)	25 (8,0)	17 (5,6)	42 (6,8)
t(14;16) n (%)	6 (1,9)	6 (2,0)	12 (1,9)
a: Patienten, die mehreren Herkünften zugeordnet werden können, werden unter „andere“ aufgeführt. b: Beinhaltet auch Patienten ohne im Serum oder Urin messbare Krankheitsaktivität. c: Beinhaltet IgD, IgM, IgE und biklonale Antikörper. d: ISS basiert auf der Kombination von Serum-β2-Mikroglobulin und Albumin. e: Zytogenetisches Risiko basiert auf FISH oder einer Karyotypisierung. Prozentsätze sind mit der Anzahl an Patienten N in jeder Behandlungsgruppe als Nenner berechnet. Abkürzungen: cm: Zentimeter; D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); IgA: Immunglobulin A; IgD: Immunglobulin D; IgE: Immunglobulin E; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); kg: Kilogramm; MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison. Quelle: Studienbericht 54767414MMY3007, Tabelle 3 und Tabelle 4 (45).			

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

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

4.3.1.2.1.1 Studiendesign

Die Studie ALCYONE ist eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign, bei der weder Studienteilnehmer noch Prüferärzte verblindet sind. Die Feststellung und Kategorisierung von Ansprechen und von Krankheitsprogression erfolgen anhand eines auf den IMWG-Kriterien (25-27) basierenden Computeralgorithmus und werden somit verblindet ausgewertet.

Die Randomisierungssequenz wird mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird das Interactive Web Response System (IWRS) verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

Die Randomisierung in die jeweiligen beiden Studienarme erfolgt in einem 1 : 1-Verhältnis innerhalb eines jeden Randomisierungsstratums und wird nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre) stratifiziert.

Die jeweiligen beiden Therapiearme sind bezüglich der Baseline-Charakteristika ausgeglichen. Es werden insgesamt in der Studie ALCYONE 706 Studienteilnehmer randomisiert, von denen 350 Teilnehmer im D-VMP-Arm und 356 Teilnehmer im VMP-Arm sind.

4.3.1.2.1.2 Studienpopulation

In die ALCYONE-Studie werden erwachsene Studienteilnehmer mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom eingeschlossen, die für eine Hochdosismotherapie mit Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. Das Studienkollektiv umfasst sowohl Patienten, die jünger als 65 Jahre sind und bedeutende Komorbiditäten aufweisen als auch Patienten, die 65 Jahre und älter sind. Alle Patienten haben einen ECOG-PS von 0, 1 oder 2.

Repräsentativität der Studienpopulation für die Zulassungspopulation

Im Folgenden soll untersucht werden, ob die Studienpopulation der Studie ALCYONE hinsichtlich der Nichteignung für eine ASCT repräsentativ für die Zulassungspopulation ist. Dazu wird der deutsche Versorgungskontext anhand von deutschen Versorgungsdaten aus zwei unterschiedliche Quellen untersucht sowie einer Zusatzanalyse, die von der EMA angefordert wurde, präsentiert.

Für neu diagnostizierte Patienten mit Multiplem Myelom ist grundsätzlich zwischen zwei Therapieoptionen zu entscheiden: Zum einen kommt eine Induktionstherapie gefolgt von einer Hochdosismethotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (hier vereinfacht als ASCT abgekürzt) und ggf. einer Erhaltungstherapie in Betracht, zum anderen eine weniger intensive und den Patienten weniger belastende Therapieoption, in der nur eine Induktionstherapie verabreicht wird. Die intensivere Therapie mit ASCT weist die besseren Studienergebnisse hinsichtlich der Rate kompletter Remissionen, Ansprechtiefe und progressionsfreier Überlebenszeit auf und ist daher die bevorzugte Therapie (24).

Aufgrund der höheren physischen und psychischen Belastung kommt allerdings nur ein Teil der Patienten für diese Therapieoption in Frage. Kann die ASCT nicht durchgeführt werden, weil z. B. Kontraindikationen bestehen, kommen andere Myelomtherapien zum Einsatz. Zum Zeitpunkt der Konzeption der Studie ALCYONE wurde in den meisten europäischen Ländern eine strikte Altersgrenze von maximal 64 Jahren und die Abwesenheit von schweren Komorbiditäten zur Beurteilung einer Eignung für eine ASCT verwendet. In Übereinstimmung mit den Vorgaben der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) wurden daher in die Studie ALCYONE Patienten eingeschlossen, die entweder 65 Jahre oder älter waren oder – wenn sie jünger als 65 Jahre alt waren – schwere Komorbiditäten aufwiesen. In der Zwischenzeit wird in den meisten europäischen Ländern, unter anderem in Deutschland, das biologische Alter mit guten Organfunktionen, also keine strikte Altersgrenze, und das Fehlen weiterer bedeutsamer Komorbiditäten zur Beurteilung der Eignung für eine ASCT verwendet (24).

Analysen von Deutschen Versorgungsdaten

Einleitung

Um zu prüfen, ob die Studienpatienten in der Studie ALCYONE auch nach heutigen Maßstäben im deutschen Versorgungskontext noch als nicht geeignet für eine ASCT einzuschätzen sind, werden deutsche Versorgungsdaten aus zwei unabhängigen Datenquellen verwendet: eine Analyse von Krankenkassendaten (56) sowie Daten des Versorgungsforschungsprojekts TherapieMonitor Multiples Myelom (57).

Die Analyse der Krankenkassendaten erfolgte über die Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung in Berlin (InGef). Die Forschungsdatenbank beinhaltet zu wissenschaftlichen Analysezwecken eine Stichprobe aus ca. 75 Krankenversicherungen mit einem Datensatz von ca. 4,9 Millionen Versicherten, welcher insgesamt ca. 5,6 % der gesamten GKV-Versicherten umfasst. Dieser Datensatz repräsentiert die gesamtdeutsche GKV-Population hinsichtlich Alter und Geschlecht auf Basis der Angaben des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS). Darüber hinaus weist die Forschungsdatenbank des InGef eine gute externe Validität hinsichtlich Morbidität, Mortalität und Verschreibungen von Medikamenten auf (58). In der vorliegenden Krankenkassendatenanalyse wurden der Anteil an Patienten mit Multiplem Myelom analysiert, die im Rahmen ihrer Erstlinienbehandlung entweder keine oder eine ASCT erhalten haben (56).

Das Versorgungsforschungsprojekt TherapieMonitor Multiples Myelom von O.I.s. ist eine repräsentative deutschlandweite Datenerhebung von Patienten mit Multiplem Myelom, die seit 2004 mehrfach durchgeführt worden ist, mit dem Ziel, die Versorgungsrealität in der Therapie des Multiplen Myeloms in Deutschland abzubilden und zu analysieren. Die Stichprobe aus dem TherapieMonitor weist eine hohe Repräsentativität und somit auch eine hohe externe Validität auf. Die Daten des TherapieMonitor Multiples Myelom zeigen den Anteil an Patienten, die von den behandelnden Ärzten als nicht geeignet bzw. geeignet für ein ASCT eingeschätzt wurden (57).

Ergebnisse

In die Studie ALCYONE wurden Patienten unter 65 Jahren nur eingeschlossen, wenn bedeutsame Komorbiditäten vorlagen. Dieses Vorgehen entspricht den aktuellen deutschen Leitlinien (24). Daher werden diese Patienten, die in der Studie ALCYONE 8,5 % der gesamten Studienpopulation ausmachen, als nicht geeignet für eine ASCT eingeschätzt, siehe Tabelle 4-12.

Tabelle 4-12: Übersicht Altersverteilung in der Studie ALCYONE

Alterskohorten der Studie ALCYONE	Anteile in %
<65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten	8,5 %
≥65-74 Jahre	61,6 %
≥75 Jahre	29,9 %

Die Analysen zeigen übereinstimmend, dass ASCT bei Patienten ab 75 Jahren so gut wie gar nicht zur Anwendung kommen: in den Daten des TherapieMonitors Multiples Myelom wurde nur ein einziger Patient ab 75 Jahre als geeignet für eine ASCT eingeschätzt und in der Analyse der Krankenkassendaten erhielt kein Patient über 75 Jahre eine ASCT, siehe Tabelle 4-13 (56, 57). Es ist daher davon auszugehen, dass Patienten ab einem Alter von mindestens 75 Jahren nach aktuellen Maßstäben weitestgehend als nicht geeignet für eine ASCT einzuschätzen sind. In der Studie ALCYONE haben 29,9 % der eingeschlossenen Patienten ein Alter von mindestens 75 Jahren und werden daher als nicht geeignet für eine ASCT eingeschätzt, siehe Tabelle 4-12.

Im Weiteren werden Patienten mit einem Alter zwischen 65 und 74 Jahren untersucht. Von den Patienten, die in die Studie ALCYONE eingeschlossen wurden, haben insgesamt 61,6 % der Patienten ein Alter zwischen 65 und 74 Jahren, siehe Tabelle 4-12.

Die Daten des TherapieMonitors Multiples Myelom zeigen, dass 89,1 % der Patienten dieser Alterskohorte als nicht geeignet für eine ASCT eingeschätzt wurden (57). Die Analyse der Krankenkassendaten zeigt, dass 72,3 % der Patienten dieser Alterskohorte keine ASCT erhielten (56). Der Anteil der nach deutschen Versorgungsmaßstäben als nicht geeignet für eine ASCT einzuschätzenden Patienten mit mindestens 65 bis 74 Jahren in der gesamten Studienpopulation der Studie ALCYONE beträgt somit 54,9 % (auf Datenbasis TherapieMonitor) bzw. 44,5 % (auf Basis Krankenkassendaten).

Tabelle 4-13: Ergebnissen zur deutschen Versorgungsrealität

Datenbasis	Alter	Anzahl an NDMM TIE (%)	Anzahl an NDMM TE (%)	Anteil an NDMM TIE 65-74 Jahre in %
TherapieMonitor O.I.s.	Gesamt	911 (76,3 %)	283 (23,7 %)	
	<65	68 (75,3 %)	207 (75,3 %)	
	65-69	287 (82,0 %)	63 (18,0 %)	89,1 %
	70-74	324 (96,4 %)	12 (3,6 %)	
	≥75	232 (99,6 %)	1 (0,4 %)	
Analyse der Krankenkassendaten	Gesamt	239 (65,8 %)	124 (34,2 %)	
	<65	32 (25,6 %)	93(74,4 %)	
	65-69	24 (54,5 %)	20 (45,5 %)	72,3 %
	70-74	57 (83,8 %)	11 (16,2 %)	
	≥75	126 (100 %)	0 (0 %)	

Abkürzungen: ASCT: Hochdosismethotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation; NDMM TE: neu diagnostizierte Patienten mit einem Multiplen Myelom die als geeignet für eine ASCT eingeschätzt wurden bzw. eine ASCT erhielten; NDMM TIE: neu diagnostizierte Patienten mit einem Multiplen Myelom, die als nicht geeignet für eine ASCT eingeschätzt wurden bzw. keine ASCT erhielten; O.I.s.: OncologyInformationService;

Zusammenfassung

Werden diese Ergebnisse der einzelnen Anteile der Alterskohorten der gesamten Studienpopulation der ALCYONE zusammengetragen, so zeigt sich, dass unter Berücksichtigung der Patienten unter 65 Jahren mit bedeutsamen Komorbiditäten, die 8,5 % ausmachen, Patienten mit mindestens 65 bis 74 Jahren, die zwischen 44,5 % und 54,9 % ausmachen und der Patienten mit mindestens 75 Jahren, die 29,9 % ausmachen, insgesamt zwischen 82,9 % und 93,3 % der Patienten entsprechend aktuellen Maßstäben in dem deutschen Versorgungskontext als nicht geeignet für eine ASCT einzuschätzen sind.

Der Anteil an Studienpatienten in der Studie ALCYONE, bei dem die Nichteignung für eine ASCT in Frage gestellt werden könnte, lässt sich also in einer Größenordnung von ca. 7 % und 17 % abschätzen.

EMA Zusatzanalyse

Einleitung

Aufgrund der Veränderungen der Kriterien zur Beurteilung der Eignung für eine ASCT in Europa (11), fragt die EMA in ihrem Bewertungsbericht zur Zulassungserweiterung von Daratumumab nach einer zusätzlichen Analyse (11, 46). Zur Überprüfung der Repräsentativität der Studienpopulation für die Zulassungspopulation definiert die EMA eine Subgruppe, anhand folgender Kriterien: Alter ≥ 70 Jahre oder das Vorhandensein von Komorbiditäten oder ein ECOG-PS =2. Die Operationalisierung der Subgruppe *EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“* umfasst für (*EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ / EMA-Population*) a) Patienten <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, b) Patienten 65 bis 69 Jahre mit ECOG-PS=2 und c) Patienten ≥ 70 Jahre unabhängig von Komorbiditäten und ECOG-Status. Nicht berücksichtigt werden Patienten zwischen 65 und 69 Jahren mit Komorbiditäten, da im Nachhinein anhand der dokumentierten Krankheitsgeschichte eine Nichteignung für eine ASCT aufgrund von Komorbiditäten nicht zweifelsfrei abgeleitet werden konnte. Die Subgruppe (*EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ / Nicht EMA-Population*) umfasst Patienten 65 bis 69 Jahre mit ECOG-PS 0 oder 1.

Um abzuschätzen, wie groß der Anteil an Patienten in der Subgruppe EMA-Population ist, der nach aktuellen Maßstäben in dem deutschen Versorgungskontext als nicht geeignet für eine ASCT einzuschätzen ist, werden anhand von Analysen aus den oben beschriebenen Datenbanken Altersverteilungen von Patienten untersucht.

Alter ≥ 70 Jahre

Wie zuvor dargestellt, zeigt die deutsche Versorgungsrealität, dass der Anteil an Patienten mit einem Alter von mindestens 75 Jahren, der eine ASCT erhält und damit als nicht geeignet für eine ASCT einzuschätzen ist, vernachlässigbar gering ist. Der Anteil an Patienten in der Subgruppe *EMA-Population*, der mindestens 75 Jahre alt ist beträgt 38,7 %, siehe Tabelle 4-14.

Tabelle 4-14: Übersicht Anteil der Patientengruppen an der Subgruppe EMA-Population

Patientengruppen der Subgruppe <i>EMA-Population</i>	Anteile in %
<65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten	11,0 %
≥ 65 -69 Jahre mit ECOG-PS=2	9,4 %
≥ 70 -74 Jahre	40,9 %
≥ 75 Jahre	38,7 %
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EMA: European Medicines Agency.	

Entsprechend den von der EMA vorgegebenen Altersgrenzen wird nur der Anteil an Patienten mit mindestens 70 bis 74 Jahren anhand der Versorgungsdaten untersucht, siehe Tabelle 4-13. Die Alterskohorte von Patienten zwischen 70 und 74 Jahren macht 40,9 % der Subgruppe *EMA-Population* aus, siehe Tabelle 4-14. Die Daten des TherapieMonitors Multiples Myelom zeigen, dass 96,4 % der Patienten dieser Alterskohorte als nicht geeignet für eine ASCT eingeschätzt werden. Die Analyse der Krankenkassendaten zeigt, dass 83,8 % der Patienten diese Alterskohorte keine ASCT erhalten. Der Anteil der nach deutschen Versorgungsmaßstäben als ASCT-ungeeignet einzustufenden Patienten mit mindestens 70 bis 74 Jahren in der Subgruppe *EMA-Population* beträgt somit 39,4 % (auf Datenbasis TherapieMonitor) bzw. 34,3 % (auf Basis Krankenkassendaten) (56, 57).

Komorbiditäten

Alle Patienten mit einem Alter unter 65 Jahren wurden nur bei vorliegenden bedeutsamen Komorbiditäten in die Studie ALCYONE eingeschlossen. Alle diese Patienten sind aufgrund der Leitlinie als nicht geeignet für eine ASCT einzuschätzen (24). Aufgrund des Kriteriums *Komorbiditäten* werden daher alle Patienten unter 65 Jahren, die 11,0 % in der Subgruppe *EMA-Population* ausmachen, nach aktuellen Maßstäben als nicht geeignet für eine ASCT eingeschätzt, siehe Tabelle 4-14.

ECOG-PS =2

Die EMA nennt als zusätzliches Kriterium einer ASCT-Nichteignung für Patienten mit einem Alter von mindestens 65 bis 69 Jahren einen ECOG-PS =2.

Die Daten des TherapieMonitors Multiples Myelom zeigen, dass Patienten mit einem Alter von mindestens 65 Jahren und einem ECOG-PS =2 nur in sehr seltenen Fällen (<1 %) als geeignet für eine ASCT eingeschätzt werden (57). Die Patienten der Alterskohorte von mindestens 65 bis 69 Jahren mit einem ECOG-PS =2, die in der Subgruppe *EMA-Population* 9,4 % ausmachen sind daher für den deutschen Versorgungskontext als grundsätzlich nicht geeignet für eine ASCT einzuschätzen, siehe Tabelle 4-14.

Werden diese Ergebnisse der einzelnen Anteile an Patientengruppe der Subgruppe *EMA-Population* zusammengetragen, so zeigt sich, dass unter Berücksichtigung der Patienten unter 65 Jahren mit bedeutsamen Komorbiditäten, die 11,0 % ausmachen, Patienten mit mindestens 65 bis 69 Jahren mit einem ECOG-PS =2, die 9,4 % ausmachen, Patienten mit mindestens 70 bis 74 Jahre, die zwischen 34,3 % bis 39,4 % ausmachen und der Patienten mit mindestens 75 Jahren, die 38,7 % ausmachen insgesamt zwischen 93,4 % und 98,5 % der Patienten der Subgruppe *EMA-Population* nach aktuellen Maßstäben in dem deutschen Versorgungskontext als nicht geeignet für eine ASCT einzuschätzen sind. Von der EMA wurde damit eine Subgruppe von „nicht ASCT-geeigneten“ Studienpatienten definiert, in der nahezu unverzerrte Studienergebnisse vorliegen.

Dies bedeutet jedoch nicht, dass Studienpatienten mit einem Alter zwischen 65 Jahren und 69 Jahren und einem ECOG-PS von 0 und 1, die aus dieser Zusatzanalyse ausgeschlossen werden (*EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“/Nicht EMA-Population*), entsprechend den aktuellen Maßstäben in dem deutschen Versorgungskontext alle als geeignet für eine ASCT eingeschätzt werden können und daher nicht der Zulassungspopulation entsprechen. Die Daten des TherapieMonitors Multiples Myelom zeigen, dass 69,4 % der Patienten dieser *Nicht EMA-Population*, als nicht geeignet für eine ASCT eingeschätzt wurden. In den Krankenkassendaten liegen keine Daten zu ECOG-PS vor, daher können in der Alterskohorte von Patienten mit einem Alter zwischen 65 Jahren und 69 Jahren die Patienten mit einem ECOG-PS =2 nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse der Krankenkassendaten zeigt, dass 54,5 % der Patienten diese Alterskohorte keine ASCT erhielten.

Ergebnisse

Um besser abschätzen zu können, ob der Einschluss möglicherweise noch für eine ASCT geeigneter Patienten die Ergebnisse für die Gesamtstudienpopulation beeinflusst, werden die Ergebnisse der Gesamtpopulationen denen der Subgruppe *EMA-Population*, die eine sehr hohe Übereinstimmung mit der Zielpopulation hat, gegenübergestellt. Die Tabelle 4-15 zeigt die Ergebnisse anhand des aktuellen 3. Datenschnittes der gesamten Studienpopulation im Vergleich zu den Ergebnissen der von der EMA angeforderten Subgruppe auf Endpunktebene.

Tabelle 4-15: Übersicht über die Ergebnisse aus ALCYONE mit D-VMP vs. VMP

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
ALCYONE Gesamte Studienpopulation (D-VMP vs. VMP)	ALCYONE Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population (D-VMP vs. VMP)
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a	Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a
Mortalität	
Gesamtüberleben 3. Datenschnitt	
NA vs. NA Monate HR=0,68; 95 %-KI: [0,486; 0,949]; p=0,0234	NA vs. NA Monate HR=0,71; 95 %-KI: [0,496; 1,018]; p=0,0625
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben (PFS) 3. Datenschnitt	
NA vs. 19,1 Monate HR=0,43; 95 %-KI: [0,35; 0,54]; p<0,0001	NA vs. 19,3 Monate HR=0,49; 95 %-KI: [0,39; 0,63]; p<0,0001
Zeit bis zur Krankheitsprogression 3. Datenschnitt	
NA vs. 19,8 Monate HR=0,37; 95 %-KI: [0,29; 0,47]; p<0,0001	NA vs. 20,1 Monate HR=0,41; 95 %-KI: [0,31; 0,54]; p<0,0001
Ansprechen 3. Datenschnitt	
≥CR: 46,9 % vs. 26,4 % OR=2,52; 95 %-KI: [1,82; 3,48]; p<0,0001	≥CR: 46,4 % vs. 27,7 % OR=2,32; 95 %-KI: [1,61; 3,35]; p<0,0001

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
ALCYONE Gesamte Studienpopulation (D-VMP vs. VMP)	ALCYONE Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population (D-VMP vs. VMP)
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a	Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a
≥VGPR: 75,7 % vs. 51,9 % OR=2,91; 95 %-KI: [2,10;4,05]; p<0,0001 ≥PR: 94,4 % vs. 77,1 % OR=5,07; 95 %-KI: [2,98; 8,62]; p<0,0001	≥VGPR: 74,9 % vs. 53,1 % OR=2,68; 95 %-KI: [1,85;3,89]; p<0,0001 ≥PR: 93,2 % vs. 77,3 % OR=4,03; 95 %-KI: [2,30; 7,06]; p<0,0001
Zeit bis zum ersten Ansprechen 3. Datenschnitt	
0,8 vs.1,4 Monate HR=1,79; 95 %-KI: [1,51; 2,11]; p <0,0001	0,8 vs.1,4 Monate HR=1,58; 95 %-KI: [1,30; 1,91]; p <0,0001
Dauer des Ansprechens 3. Datenschnitt	
NA vs. 21,1 Monate HR=0,43; 95 %-KI: [0,33; 0,56]; p <0,0001	NA vs. 21,3 Monate HR=0,46; 95 %-KI: [0,34; 0,63]; p <0,0001
MRD-Negativität (10⁻⁵) 1. Datenschnitt	
22,3 % vs. 6,2 % OR=4,36; 95 %-KI: [2,64; 7,21]; p<0,0001	23 % vs. 7 % OR=3,93; 95 %-KI: [2,27; 6,80]; p<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie 3. Datenschnitt	
NA vs. 25,9 Monate HR=0,41; 95 %-KI: [0,32; 0,54]; p<0,0001	NA vs. 27,3 Monate HR=0,46; 95 %-KI: [0,34; 0,61]; p<0,0001
EQ-5D VAS 3. Datenschnitt - Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 7, ≥ 10	
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung	Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen 3. Datenschnitt – Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 10	
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Verschlechterung, MCID ≥ 10	
Fatigue	
NA vs. 15,9 Monate HR=0,74; 95 %-KI: [0,58; 0,94]; p=0,0150	NA vs. 12,3 Monate HR=0,79; 95 %-KI: [0,60; 1,04]; p=0,0938
In weiteren Skalen keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung	In weiteren Skalen keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität 3. Datenschnitt	
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand - Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 10	
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung	Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
ALCYONE Gesamte Studienpopulation (D-VMP vs. VMP)	ALCYONE Subgruppe EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population (D-VMP vs. VMP)
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a	Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 10	
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung	Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung
Verträglichkeit 3. Datenschnitt	
Schwerwiegende UE	
NA vs. NA Monate HR=1,20; 95 %-KI: [0,93; 1,54]; p=0,1540	NA vs. NA Monate HR=1,24; 95 %-KI: [0,94; 1,64]; p=0,1232
Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3	
0,6 vs. 1,0 Monate HR=1,07; 95 %-KI: [0,90; 1,27]; p=0,4315	0,5 vs. 1,0 Monate HR=1,13; 95 %-KI: [0,93; 1,37]; p=0,2271
UE, die zum Therapieabbruch führen	
NA vs. NA Monate HR=0,48; 95 %-KI: [0,26; 0,86]; p=0,0134	NA vs. NA Monate HR=0,42; 95 %-KI: [0,22; 0,81]; p=0,0100
a: Es werden die Ergebnisse der Endpunkte zum 3. Datenschnitt berichtet, bis auf den Endpunkt MRD-Negativität (10^{-5}), der zum 1. Datenschnitt berichtet wird. Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; HLT: Begriff hoher Ebene (High Level Term); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; NEC: Nicht an anderer Stelle klassifiziert (not elsewhere classified); OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SMQ: Standardisierte MedDRA Abfrage (standardised MedDRA Queries); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison; vs: versus.	

Die Gegenüberstellung der auf dem 3. Datenschnitt beruhenden Analysen für die EMA-Population mit der Gesamtstudienpopulation zeigt, wie bereits die der EMA für den 2. Datenschnitt vorgelegten Analysen, konsistente Ergebnisse sowohl bei Wirksamkeits- als auch bei Verträglichkeitsendpunkten (Tabelle 4-15).

Die Endpunktergebnisse, mit denen in der Gesamtpopulation der Zusatznutzen begründet wird, sind mit denen der *EMA-Population* vergleichbar: Die Endpunkte *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* und *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* zeigen in der *EMA-Population* statistisch signifikante Effekte in der gleichen Größenordnung wie in der Gesamtpopulation. In den Endpunkten *Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue um eine MCID von ≥ 10 Punkten* und *Gesamtüberleben* zeigen sich Effekte in der gleichen Größenordnung wie in der Gesamtpopulation, die in der *EMA-Population* keine statistische Signifikanz erreichen (Tabelle 4-15).

In der Analyse der Subgruppe *EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“* lässt sich feststellen, dass in den Endpunkten, mit denen in der Gesamtpopulation der Zusatznutzen begründet wird, keine Interaktionen zu beobachten sind (Tabelle 4-86, Tabelle 4-93, Tabelle 4-96, Tabelle 4-98, Tabelle 4-100, Tabelle 4-102, Tabelle 4-104). In dem Endpunkt *Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand um eine MCID von ≥ 10 Punkten* tritt eine Interaktion auf. Es zeigt sich in der *Nicht EMA-Population* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Die *EMA-Population* zeigt, konsistent zu der Gesamtpopulation, keinen signifikanten Unterschied in diesem Endpunkt.

Zusammenfassung

Die EMA stellte bei der Bewertung der Zusatzanalyse auf Basis des 2. Datenschnitts fest, dass die Ergebnisse der dort präsentierten Subgruppe vollständig konsistent mit denen der gesamten Studienpopulation sind (59). Unter Berücksichtigung der Zusatzanalysen sprach die EMA auf Basis der gesamten Studienpopulation eine positive Empfehlung für eine Zulassung aus.

Die Ergebnisse der Gegenüberstellung basierend auf dem aktuellen 3. Datenschnitt sind ebenfalls vollständig konsistent mit denen der gesamten Studienpopulation. In allen Endpunkten, mit denen in der Gesamtpopulation der Zusatznutzen begründet wird, treten vergleichbare Ergebnisse auf. Der Verlust der Signifikanz in der *EMA-Population* in zwei Endpunkten kann allein mit dem Powerverlust aufgrund der kleineren Patientenzahl in der Subgruppe schlüssig begründet werden und ist kein Zeichen geringerer Wirksamkeit der Kombination mit Daratumumab.

Gesamtschau

Zur Einschätzung der Repräsentativität der Studienpopulation für die Zulassungspopulation wurden verschiedene Aspekte untersucht. Zunächst wurde in der Untersuchung der vorliegende Anteil an Patienten der deutschen Versorgungsrealität, die in der ersten Therapielinie keine ASCT erhalten, bzw. als nicht geeignet für eine ASCT eingeschätzt werden, zugrunde gelegt. Weiterhin wurde in einer Zusatzanalyse untersucht, wie groß der Anteil an Patienten der Subgruppe *EMA-Population* sein könnte, der als nicht geeignet für eine ASCT einzuschätzen ist. Dazu wurde ebenfalls in der Untersuchung der vorliegende Anteil an Patienten der deutschen Versorgungsrealität, die in der ersten Therapielinie keine ASCT erhalten, bzw. als nicht geeignet für eine ASCT eingeschätzt werden, zugrunde gelegt. Anschließend wurde untersucht, ob die Ergebnisse der Subgruppe *EMA-Population* vergleichbar mit denen der gesamten Studienpopulation sind. Dazu wurden die Ergebnisse gegenübergestellt und deskriptiv verglichen sowie die Subgruppenanalyse diskutiert.

Auf Basis von zwei unterschiedlichen Datenquellen kann gezeigt werden, dass 82,9 % bis 93,3 % der Studienpopulation nach aktuellen Maßstäben als nicht geeignet für eine ASCT einzuschätzen sind. In der Subgruppe *EMA-Population* sind 93,4 % bis 98,5 % der Studienpatienten nach aktuellen Maßstäben als nicht geeignet für eine ASCT einzuschätzen und können daher als eine nahezu unverzerrte Stichproben angesehen werden. Die gesamte Studienpopulation und die Subgruppe *EMA-Population* zeigen über alle Endpunkte hinweg konsistent vergleichbare Ergebnisse auf. In der Subgruppenanalyse treten keine Interaktionen auf, in der ein Unterschied zwischen der Subgruppe *EMA-Population* und der gesamten Studienpopulation gezeigt wird. Aufgrund dieser Datenlage ist es unwahrscheinlich, dass die gesamte Studienpopulation durch den möglichen Einschluss von Patienten, die als geeignet für eine ASCT einzuschätzen sind, verzerrt ist.

Daher wird die gesamte Studienpopulation der Studie ALCYONE als repräsentativ für die Zulassungspopulation angesehen und zur Begründung des Zusatznutzen herangezogen.

4.3.1.2.1.3 Intervention

In der Studie ALCYONE wird die Intervention im **D-VMP-Arm** wie folgt verabreicht:

Daratumumab

In Zyklus 1 (Länge: 42 Tage) erfolgt die Gabe von 16 mg/kg KG i.v. Daratumumab an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29, 36. In den Zyklen 2 bis 9 (Länge: 42 Tage) erfolgt die Gabe von 16 mg/kg KG i.v. an den Tagen 1 und 22. Ab Zyklus 10 (Länge: 28 Tage) erfolgt die Gabe von 16 mg/kg KG i.v. an Tag 1.

Bortezomib

In Zyklus 1 (Länge: 42 Tage) erfolgt die Gabe von 1,3 mg/m² KOF s.c. Bortezomib an den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32. In den Zyklen 2 bis 9 (Länge: 42 Tage) erfolgt die Gabe von 1,3 mg/m² KOF s.c. an den Tagen 1, 8, 22, 29.

Melphalan

In den Zyklen 1 bis 9 (Länge: 42 Tage) erfolgt die Gabe von 9 mg/m² KOF p. o. Melphalan an den Tagen 1, 2, 3, 4.

Prednison

In den Zyklen 1 bis 9 (Länge: 42 Tage) erfolgt die Gabe von 60 mg/m² KOF p. o. Prednison an den Tagen 1, 2, 3, 4.

4.3.1.2.1.4 Vergleichstherapien

In der Studie ALCYONE wird die Vergleichstherapie im **VMP-Arm** wie folgt verabreicht:

Bortezomib

In Zyklus 1 (Länge: 42 Tage) erfolgt die Gabe von 1,3 mg/m² KOF s.c. Bortezomib an den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32. In den Zyklen 2 bis 9 (Länge: 42 Tage) erfolgt die Gabe von 1,3 mg/m² KOF s.c. an den Tagen 1, 8, 22, 29.

Melphalan

In den Zyklen 1 bis 9 (Länge: 42 Tage) erfolgt die Gabe von 9 mg/m² KOF p. o. Melphalan an den Tagen 1, 2, 3, 4.

Prednison

In den Zyklen 1 bis 9 (Länge: 42 Tage) erfolgt die Gabe von 60 mg/m² KOF p. o. Prednison an den Tagen 1, 2, 3, 4.

Eignung des verwendeten Dosierungsregimes von Bortezomib in der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird von Seiten des G-BA unter anderem eine Kombination aus Bortezomib, Melphalan und Prednison (VMP) festgelegt. Das in der Studie ALCYONE verwendete VMP-Dosierungsregime weicht von dem in der Fachinformation zu Velcade (Bortezomib) aufgeführten VMP-Dosierungsregime ab. Im Folgenden werden daher die Art, Gründe und Auswirkungen der Modifikation des VMP-Dosierungsregime erläutert und untersucht, ob die Modifikation eine sachgerechte Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt.

Art der Modifikation

Das Dosierungsregime des VMP-Armes der Studie ALCYONE unterscheidet sich in der Häufigkeit der geplanten zweimal wöchentlichen Gabe von Bortezomib in der Anfangsphase der Therapie. Im VISTA-VMP-Dosierungsregime werden diese zweimal wöchentlichen Gaben während der ersten vier Zyklen gegeben, im ALCYONE-VMP-Dosierungsregime erfolgt die zweimal wöchentliche Gabe im ersten Zyklus. Beide VMP-Dosierungsregime bestehen übereinstimmend aus neun Zyklen und haben eine Zykluslänge von jeweils sechs Wochen. Es gibt keine Unterschiede in der Dosierung von Bortezomib mit $1,3 \text{ mg/m}^2$, Melphalan mit 9 mg/m^2 und Prednison mit 60 mg/m^2 . Die Häufigkeit der Melphalan- und Prednison-Gaben sind übereinstimmend. Die Möglichkeit der Dosisänderungen aufgrund von unerwünschten Ereignissen sind in beiden Armen gleich.

Der Unterschied in der Gabe von Bortezomib im ALCYONE-VMP-Arm und im VISTA-VMP-Arm ist in Abbildung 4-2 dargestellt.



VISTA-VMP-Dosierungsregime



ALCYONE-VMP-Dosierungsregime



Abbildung 4-2: VMP-Dosierungsregime in den Studien ALCYONE und VISTA

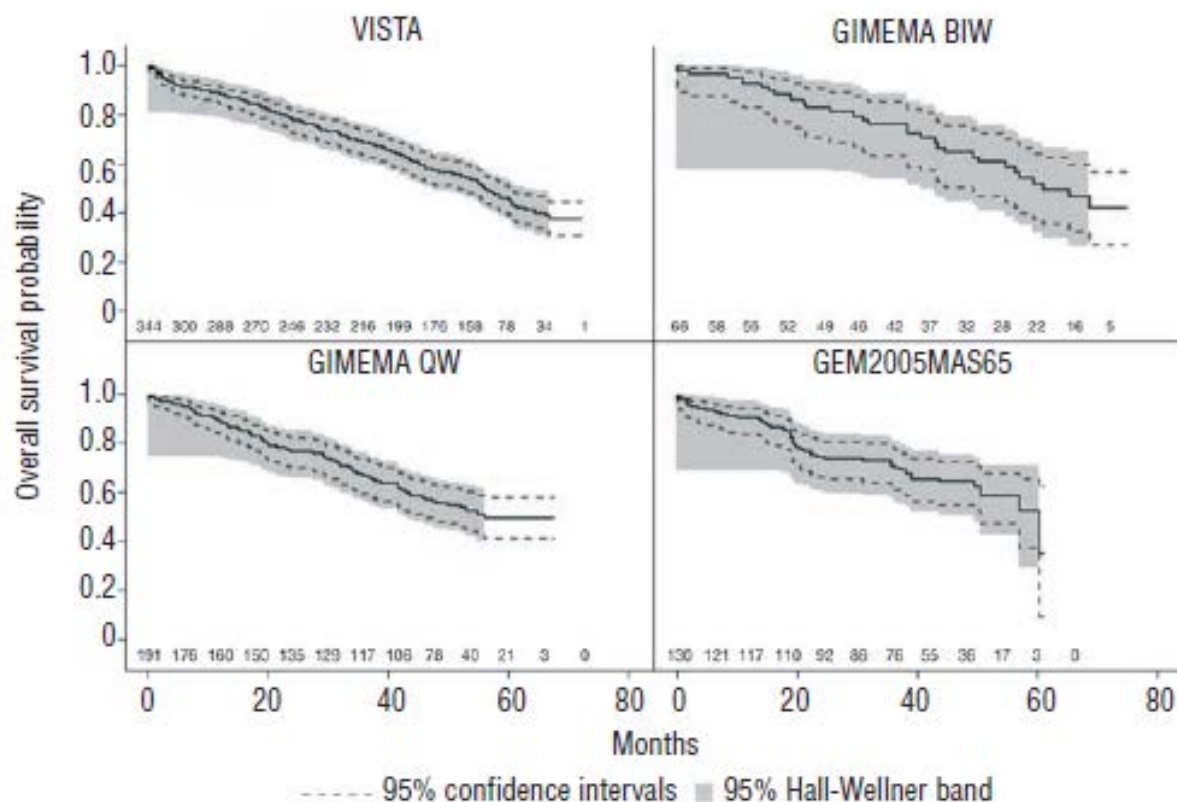
Gründe der Modifikation der Bortezomib-Dosierung in VMP-Regimen

In der Zulassungsstudie VISTA wurde ein Regime aus VMP gegen MP verglichen. Auf der Basis dieser Studie erhielt VELCADE (Bortezomib) im Jahr 2008 die Zulassung in dem hier diskutierten Anwendungsgebiet. Der Hauptgrund für Dosismodifikationen von Bortezomib während einer Therapie ist das Auftreten von peripheren sensorischen Neuropathien. In der Studie VISTA trat dieses unerwünschte Ereignis sehr häufig auf (CTCAE-Grad 1-4; 47 %, CTCAE-Grad 3-4; 13 %) und führte auch zu Therapieabbrüchen von Bortezomib (11 %) (60, 61). Periphere sensorische Neuropathien traten in der Studie VISTA im Median nach 3-4 Zyklen auf und können zu einem therapielimitierenden Faktor werden (62).

Seit der Zulassung der VMP-Therapie im Jahre 2008 wurde daher in verschiedenen Studien versucht, die Verträglichkeit der VMP-Therapie zu verbessern. Insbesondere sollte das Auftreten von peripheren sensorischen Neuropathien vermindert und gleichzeitig die Wirksamkeit aufrechterhalten werden. In der Studie der *Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto* (GIMEMA) GIMEMA MM-03-05 und der Studie der *Programa Español de tratamientos en Hematología* (PETHEMA) GEM2005MAS65 wurden modifizierte VMP-Dosierungsregime angewendet, in denen die zweimal wöchentliche Bortezomib-Gabe verändert wurde (60, 63-66). In der GIMEMA-Studie GIMEMA MM-03-05 wurden die Patienten anfangs nach dem gleichen VMP-Dosierungsregime behandelt wie in der Zulassungsstudie VISTA (GIMEMA biw). Aufgrund der zahlreichen unerwünschten Ereignisse wurde das VMP-Dosierungsregime modifiziert. Anschließend wurden alle eingeschlossenen VMP-Patienten mit neun Zyklen á fünf Wochen mit einer einmal wöchentlichen Gabe von Bortezomib behandelt (GIMEMA qw). In der PETHEMA-Studie GEM2005MAS65 wurden VMP-Patienten mit sechs Zyklen á sechs Wochen behandelt (PETHEMA). Im ersten Zyklus erhielten diese eine zweimal wöchentliche und in den darauffolgenden Zyklen jeweils eine einmal wöchentliche Gabe von Bortezomib. In der Studie GEM2005MAS65 schloss sich eine Bortezomib-haltige Erhaltungsphase von bis zu drei Jahren an die Induktionsphase an. In einer Arbeit von Mateos et al. wurden die Ergebnisse der Studie VISTA, der Studie GIMEMA MM-03-05 und der Studie GEM2005MAS65 miteinander verglichen (60). Die Autoren kamen gestützt durch eine Propensity-Score-Analyse zu dem Schluss, dass die Patientencharakteristika der verschiedenen Studienpopulationen generell vergleichbar waren, so dass ein Vergleich der ein- und zweimal wöchentlichen VMP-Dosierungsregime möglich war.

Wirksamkeit

Die verschiedenen VMP-Dosierungsregime zeigten in einem Vergleich des Gesamtüberlebens keine großen Unterschiede in den Kaplan Meier Kurven (60) (Abbildung 4-3).



Abkürzungen: biw: zweimal wöchentlich (biweekly); qw: einmal wöchentlich
Quelle: (60)

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier Kurven in Abhängigkeit vom verwendeten VMP-Dosierungsregime

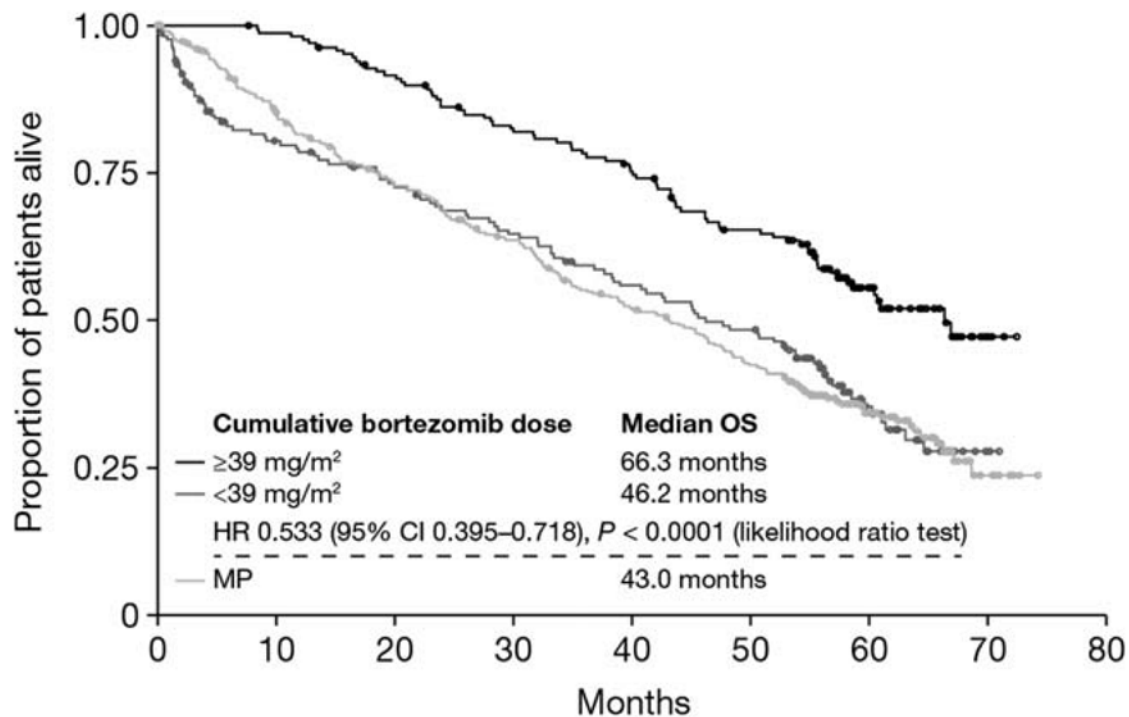
Die Drei-Jahres-Überlebensraten waren in den Studien hoch und lagen ohne wesentlich erkennbare Unterschiede zwischen 67,0 % und 75,7 % (60). Die Fünf-Jahres-Überlebensraten der Studien, die eine mediane Nachbeobachtungsdauer von mehr als 4 Jahren hatten, waren ebenso vergleichbar (46,0-50,5 %) (60) (Tabelle 4-16). Die Verfügbarkeit von Therapieregimen auf Basis neuer Substanzen in der Rezidivsituation könnte Einfluss auf das Gesamtüberleben haben (60). Ebenso könnten auch unterschiedliche Nachbeobachtungsdauern eine Rolle spielen (60). Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von unter vier Jahren zeigen die Daten zu den Fünf-Jahres-Überlebensraten der Studie GEM2005MAS65 eine große Unsicherheit, was anhand des weiten Konfidenzintervalls (KI) ersichtlich ist. Nur drei Patienten sind zu der fünfjährigen Nachbeobachtungszeit unter Risiko, siehe Abbildung 4-3.

Tabelle 4-16: Gesamtüberleben unter den verschiedenen VMP-Regimen (Daten basieren auf den Patientendaten der jeweiligen Studiendatenbanken)

	VISTA	GIMEMA biw	GIMEMA qw	GEM2005MAS65
Gesamtüberleben (Kaplan-Meier Schätzer)				
Anzahl Patienten in der Analyse-Population, N	340	63	190	130
Gestorben, n (%)	176 (52)	28 (44)	82 (43)	47 (36)
Zensiert, n (%)	164 (48)	35 (56)	108 (57)	83 (64)
Mediane Nachbeobachtungsdauer, (Monate) [Spanne]	59,93 [0,16-72,38]	67,38 [0,03-74,87]	52,11 [0,00-67,65]	46,38 [0,10-61,21]
Median, (Monate) [95 %-KI]	56,44 [51,98; 60,62]	65,45 [49,45; NA]	NA [46,06; NA]	60,58 [50,61; NA]
3-Jahres-Überlebensrate, (%) [95 %-KI]	68,8 [63,7; 73,8]	75,7 [64,7; 86,8]	67,0 [60,1; 73,9]	71,4 [63,4; 79,3]
5-Jahres-Überlebensrate, (%) [95 %-KI]	46,0 [40,3; 51,8]	50,5 [36,6; 64,5]	50,2 [41,8; 58,5]	35,4 [5,5; 65,3]
Abkürzungen: biw: zweimal wöchentlich (biweekly); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht abschätzbar; qw: einmal wöchentlich; UE: Unerwünschte Ereignisse. Quelle: Mateos et al. 2014 (60).				

Relevanz der medianen kumulativen Bortezomib-Dosis für Therapieerfolg

In einer Auswertung der Daten der Studie VISTA wurde untersucht, ob eine höhere mediane kumulative Bortezomib-Dosis mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert ist (67). In der Untersuchung von Mateos et al. wurde das Gesamtüberleben von Patienten mit einer kumulativen Bortezomib-Dosis von ≥ 39 mg/m² oder < 39 mg/m² miteinander verglichen (67). Es zeigte sich, dass Patienten in der Gruppe mit ≥ 39 mg/m² ein signifikant längeres medianes Gesamtüberleben haben, als die Patienten in der Gruppe mit < 39 mg/m² (medianes Gesamtüberleben: 66,3 vs. 46,2 Monate; HR=0,533; p<0,00001) (67).



Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); HR: Hazard Ratio; m^2 : Quadratmeter; mg: Milligramm; MP: Melphalan+Prednison; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison.

Quelle: (67)

Abbildung 4-4: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der erzielten kumulativen Bortezomib-Dosis in der Studie VISTA (VMP vs. MP)

Die modifizierten VMP-Dosierungsregime der Studien GIMEMA MM-03-05 und GEM2005MAS65 (Induktionsphase) haben niedrigere geplante Bortezomib-Gesamtdosen als die Studie VISTA (60). Die im Verlauf der Studien verabreichten medianen kumulativen Bortezomib-Gesamtdosen sind zwischen der Studie VISTA ($38,5 \text{ mg/m}^2$) und der Studie GIMEMA MM-03-05 ($40,3 \text{ mg/m}^2$) sehr ähnlich, nur die Studie GEM2005MAS65 mit einer kürzeren Induktionsphase liegt niedriger ($28,6 \text{ mg/m}^2$) (60). Als Grund für die vergleichbaren medianen kumulativen Bortezomib-Dosen wird die geringere Anzahl an Abbrüchen und Dosisreduktion der Bortezomib-Gabe in den Studien GIMEMA MM-03-05 und GEM2005MAS65 genannt (60).

Verträglichkeit

Das Hauptziel der modifizierten VMP-Dosierungsregime in den Studien GIMEMA MM-03-05 und GEM2005MAS65 war es, das Verträglichkeitsprofil der VMP-Therapie zu verbessern, um Therapieabbrüche zu vermeiden und mehr Patienten länger eine Behandlung zukommen zu lassen. Beide Studien zeigten, dass im Vergleich zu der Studie VISTA das Auftreten von peripheren sensorischen Neuropathien sowie Dosisreduktionen oder Therapieabbrüche aufgrund dessen seltener auftraten (60) (Tabelle 4-17). Insgesamt zeigen diese Ergebnisse, dass durch ein modifiziertes VMP-Dosierungsregime das Verträglichkeitsprofil für den Patienten verbessert werden kann (60).

Tabelle 4-17: Raten an peripheren Neuropathien und Therapieabbrüchen unter den verschiedenen VMP-Regimen (ohne Erhaltungstherapie) (Daten basieren auf den Patientendaten der jeweiligen Studiendatenbanken)

	VISTA	GIMEMA biw	GIMEMA qw	GEM2005MAS65
Periphere Neuropathie (%)				
Gesamtrate (alle Schweregrade)	47	44	22	25
Grad 2-4	32	27	6	15
Grad 3-4	13	14	2	7
Therapieabbrüche (%)				
Aufgrund von UE, alle Zyklen	33,2 ^a	22,2	13,2	12
Aufgrund von UE, frühe Zyklen	12,1	14,3	8,9	NA
Aufgrund von peripherer Neuropathie	14 ^b	16	4	5
Dosisreduktionen (%)				
Aufgrund von peripherer Neuropathie	22	40	14	n. b.
Todesfälle während der Behandlung (%)				
	6	1,5	4,2	5
Therapie-assoziiert	2	n. b.	n. b.	4
a: 14,7 % der Patienten brachen die Therapie mit VMP ab, weitere 18,5 % beendeten aufgrund von unerwünschten Ereignissen selektiv die Behandlung mit Bortezomib. b: 3 % der Patienten brachen die Therapie mit VMP ab, weitere 11 % beendeten aufgrund von peripherer Neuropathie selektiv die Behandlung mit Bortezomib. Abkürzungen: biw: zweimal wöchentlich (biweekly); NA: nicht abschätzbar; n. b.: nicht berichtet; qw: einmal wöchentlich; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison. Quelle: Mateos et al. 2014 (60).				

Zusammenfassend zeigen die Arbeiten, dass sich die Ergebnisse von modifizierten VMP-Dosierungsregimen im Vergleich zu dem VISTA-VMP-Dosierungsregime hinsichtlich des Gesamtüberlebens als auch der medianen kumulativen Bortezomib-Dosis nicht wesentlich unterscheiden (60). Die vergleichbaren medianen kumulativen Bortezomib-Gesamtdosen beruhten auf der geringeren Anzahl an Abbrüchen und Dosisreduktionen in den modifizierten VMP-Dosierungsregimen (60). Die mediane kumulative Bortezomib-Dosis war in der Studie VISTA mit dem Gesamtüberleben assoziiert (67). Periphere sensorische Neuropathien sowie damit zusammenhängende Dosisreduktionen oder Therapieabbrüche traten in den modifizierten VMP-Dosierungsregimen seltener auf (60).

Leitlinien

Die oben erwähnten Studienergebnisse führten dazu, dass in den internationalen Leitlinien einmal wöchentliche VMP-Dosierungsregime im hier diskutierten Anwendungsgebiet erwähnt und empfohlen werden.

ESMO 2017 (11)

In den Leitlinien der *European Society for Medical Oncology* wird VMP als eine Standardbehandlung erwähnt. Als gebräuchliches VMP-Dosierungsregime wird ausschließlich ein einmal wöchentliches VMP-Dosierungsregime empfohlen, was dem in der Studie GIMEMA MM-03-05verwendetem VMP-Dosierungsregime ähnelt.

European Myeloma Network (EMN) 2018 (68)

In den Leitlinien des *European Myeloma Network* wird VMP als eine Standardbehandlung erwähnt. Dabei wird ausdrücklich das einmal wöchentliche VMP-Dosierungsregime empfohlen, da es nach den Autoren eine exzellente Verträglichkeit aufweist, weniger Polyneuropathien verursacht und längere Therapiedauern ermöglicht ohne die Wirksamkeit negativ zu beeinflussen.

IMWG 2014 (69)

In dem Konsensuspapier der *International Myeloma Working Group* wird VMP als eine Standardbehandlung erwähnt. Neben der zugelassenen Dosierung, wird ausdrücklich ein einmal wöchentliches VMP-Dosierungsregime als Alternative genannt, mit Hilfe dessen die Rate an Grad 3 und 4 peripheren Neuropathien signifikant reduziert werden kann, ohne die Wirksamkeit zu beeinträchtigen.

Zusammenfassend zeigt sich, dass einmal wöchentliche VMP-Dosierungsregime eine hohe Akzeptanz in Leitlinien finden.

Rationale für das ALCYONE-Dosierungsregime

Zum Zeitpunkt der Studienplanung in den Jahren 2012-2014 setzte sich die Studienleitung von Janssen zusammen mit medizinischen Fachexperten intensiv mit Studienergebnissen und Erfahrungen auseinander, die zu verschiedenen VMP-Dosierungsregimen existieren. Als *Principal Investigator* konnte Frau Dr. Mateos für die Studie ALCYONE gewonnen werden. Sie war bereits an verschiedenen VMP Studien beteiligt und hat sehr viel zum VMP-Therapieregime veröffentlicht. In der Studie ALCYONE sollte ein VMP-Dosierungsregime verwendet werden, das im Vergleich zum VISTA-VMP-Dosierungsregime bei gleichwertiger Wirksamkeit ein verbessertes Verträglichkeitsprofil aufweisen sollte. Bei der Studienplanung wurden daher Dosierungsregime betrachtet, in denen die Gabe von Bortezomib als Kombinationspartner im VMP Regime in einer niedrigeren Frequenz verabreicht wurde. Als Ergebnis dieses Prozesses wurde daher in der Studie ALCYONE ein eigenständiges VMP-Dosierungsregime verwendet, welches sich sowohl vom VMP-Dosierungsregime der Fachinformation (VISTA Zulassungsstudie) als auch den zuvor in Studien untersuchten Protokollen unterscheidet. Eine detaillierte Beschreibung der Studie VISTA findet sich in Anhang 4-G.

Basierend auf der vorher beschriebenen Datenlage wurde ein Studiendesign gewählt, das die neueren Erkenntnisse der modifizierter VMP-Dosierungsregime aus den Studien GIMEMA MM-03-05 und GEM2005MAS65 mit einbezog und vereinte. Die zweimal wöchentliche Bortezomib-Gabe im ersten Zyklus der Studie GEM2005MAS65 wurde übernommen, um eine rasche Reduktion der Tumormasse und ein schnelles Ansprechen der Therapie, mit einhergehender rascher Linderung der Krankheitssymptome zu erreichen. Anschließend wurde für 8 Zyklen auf eine einmal wöchentliche Bortezomib-Gabe reduziert, so dass insgesamt 9 Zyklen, wie in den Studien GIMEMA MM-03-05 bzw. VISTA, verabreicht wurden. Das modifizierte ALCYONE-VMP-Dosierungsregime sollte so zum einen die Verbesserung der Lebensqualität im VMP-Therapiearm nicht einschränken und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen vermeiden, die zu Dosismodifikation oder gar Therapieabbruch führen, bei gleichwertiger Wirksamkeit.

Historischer Vergleich mit Individualdaten***Ziel des historischen Vergleichs***

Wie oben beschrieben, war das Ziel des in der Studie ALCYONE eingesetzten VMP-Dosierungsregime die Verbesserung der Verträglichkeit bei gleichzeitiger Erhaltung der Effektivität im Vergleich zur Studie VISTA. Im Folgenden werden Ergebnisse eines historischen Vergleichs mit Individualdaten präsentiert, mit denen beurteilt werden soll, ob diese Ziele als erreicht angesehen werden können.

Methodik des historischen Vergleichs mit Individualdaten

Verglichen werden der VMP-Arm der Studie ALCYONE mit dem VMP-Arm der Studie VISTA. Für beide Studienarme stehen für den historischen Vergleich individuelle Patientendaten (IPD) zur Verfügung. Um vergleichbare Nachbeobachtungszeiten zu erhalten, werden für den ALCYONE-VMP-Arm die Daten des 3. Datenschnittes der Studie ALCYONE (12.06.2018, mediane Nachbeobachtungsdauer: 27 Monate) und für den VISTA-VMP-Arm die Daten des 2. Datenschnittes der Studie VISTA (14.03.2008, mediane Nachbeobachtungsdauer: 26 Monate) verwendet.

Vergleichende Analysen zwischen den beiden VMP-Armen erfolgen für die Endpunkte *Gesamtüberleben, Jegliche unerwünschten Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* sowie *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*. Für alle Endpunkte werden Ereigniszeitanalysen bzw. zeitadjustierte Analysen durchgeführt. Das mediane *Gesamtüberleben*, die mediane Zeit bis zum Auftreten von *Jeglichen unerwünschten Ereignissen, Schweren unerwünschten Ereignissen, Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* sowie von *Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen* werden mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Des Weiteren wird der zeitliche *Verlauf des M-Proteins im Urin* über die Behandlungszyklen untersucht.

Da es sich bei dem Vergleich zwischen dem ALCYONE-VMP-Arm und dem VISTA-VMP-Arm um einen historischen Vergleich mit Individualdaten handelt, müssen etwaige Unterschiede bzgl. wichtiger Patientencharakteristika in der Analyse der Endpunkte berücksichtigt werden, um eine Verzerrung der Ergebnisse zu minimieren. Für die vorliegende Analyse stehen individuelle Patientendaten zur Verfügung, daher können die Unterschiede zwischen den jeweiligen Patientenpopulationen im statistischen Modell korrigiert werden. Entsprechend erfolgt die Berechnung sowohl von naiven als auch von adjustierten Hazard Ratios sowie zugehörigen 95 %-KI und p-Werten mittels multivariablen Cox-Proportional Hazard-Modellen.

Als Kovariablen für die multivariablen Modelle werden Alter, Geschlecht, ISS-Stadium und Region verwendet. Für die Regressions-Analysen wurden die Variablen folgendermaßen kategorisiert:

- Alter: <75 Jahre, ≥ 75 Jahre
- Geschlecht: männlich, weiblich
- ISS-Stadium: I, II; III
- Region: Europa, andere

Die Variable Studienzugehörigkeit (Studie ALCYONE vs. Studie VISTA) wird in den Modellen verwendet, um den Effekt der Dosierungsunterschiede zwischen den beiden Therapiearmen zu schätzen.

Eine Übersicht der Baseline-Charakteristika der Patienten des ALCYONE-VMP-Armes und des VISTA-VMP-Armes bzgl. der oben genannten und weiteren Variablen findet sich in Tabelle 4-18.

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

Vergleichbarkeit der Studienpopulationen der VISTA und ALCYONE Studie

In die beiden Studien VISTA und ALCYONE werden neu diagnostizierte Patienten mit einem Multiplen Myelom eingeschlossen, die nicht für eine ASCT geeignet sind. Es werden in beiden Studien vergleichbare Ein- und Ausschlusskriterien angewendet (55, 70).

Die Tabelle 4-18 stellt die Patientencharakteristika des ALCYONE-VMP-Armes und des VISTA-VMP-Armes gegenüber.

Tabelle 4-18: Charakterisierung des VISTA-VMP-Armes und des ALCYONE-VMP-Armes für den historischen Vergleich mit Individualdaten

VISTA-VMP vs. ALCYONE-VMP (ITT-Population)		
Charakteristika	VISTA-VMP	ALCYONE-VMP
Demografische Charakteristika		
<i>Alter</i>		
N	344	356
Jahre MW (SD)	72,5 (5,68)	71,5 (5,82)
Median	71,0	71,0
Spannweite	(57; 90)	(50; 91)
<65 Jahre n (%)	14 (4)	24 (6,7)
65-<75 Jahre n (%)	223 (65)	225 (63,2)
≥75 Jahre n (%)	107 (31)	107 (30,1)
<i>Geschlecht</i>		
N	344	356
Männlich n (%)	175 (51)	167 (46,9)
Weiblich n (%)	169 (49)	189 (53,1)

VISTA-VMP vs. ALCYONE-VMP (ITT-Population)		
Charakteristika	VISTA-VMP	ALCYONE-VMP
Ethnizität („ethnicity“)		
N		356
Spanisch oder lateinamerikanisch n (%)		16 (4,5)
Nicht spanisch oder lateinamerikanisch n (%)		332 (93,3)
Unbekannt n (%)		4 (1,1)
Nicht berichtet n (%)		4 (1,1)
Herkunft („race“)		
N	344	356
Weiß n (%)	304 (88)	304 (85,4)
Schwarz oder afroamerikanisch n (%)	5 (1)	3 (0,8)
Asiatisch n (%)	33 (10)	45 (12,6)
Amerik. Indianer oder Einwohner Alaskas n (%)		0
Native Hawaiianer oder Pazifikinsulaner n (%)		0
Andere n (%) ^a	2 (1)	3 (0,8)
Unbekannt n (%)		0
Nicht berichtet n (%)		1 (0,3)
Gewicht		
N		356
Gewicht MW kg (SD)		71,89 (14,691)
Median kg		71,00
Spannweite kg		(30,1-115,0)
<50 kg n (%)		19 (5,3)
50-64 kg n (%)		97 (27,2)
65-85 kg n (%)		176 (49,4)
>85 kg n (%)		64 (18,0)
Größe		
N		356
Größe MW cm (SD)		163,3 (10,16)
Median cm		163,0
Spannweite cm		(125; 190)
Körperoberfläche		
N		356
Körperoberfläche MW cm (SD)		1,799 (0,2235)
Median cm		1,810
Spannweite cm		(1,07; 2,39)

VISTA-VMP vs. ALCYONE-VMP (ITT-Population)		
Charakteristika	VISTA-VMP	ALCYONE-VMP
<i>Ausgangs-ECOG-PS</i>		
N		356
0 n (%)		99 (27,8)
1 n (%)		173 (48,6)
2 n (%)		84 (23,6)
<i>Ausgangs-Karnofsky-Status</i>		
N	344	
≥90 n (%)	119 (35)	
80 n (%)	103 (30)	
≤70 n (%)	122 (35)	
Mittelwert (SD)	80,1 (12,24)	
Median	80,0	
Spannweite	(60; 100)	
Krankheitsspezifische Charakteristika		
<i>Myelom-Typ (Immunfixation oder Serum-FLC)</i>		
N	344	356
IgG n (%)	221 (64)	229 (64,3)
IgA n (%)	84 (24)	82 (23,0)
IgM n (%)	2 (1)	1 (0,3)
IgD n (%)	4 (1)	2(0,6)
IgE n (%)		0
FLC n (%)		33 (9,3)
FLC Kappa n (%)		17 (4,8)
FLC Lambda n (%)	28 (8)	16 (4,5)
Biklonal n (%)	4 (1)	4 (1,1)
Negative Immunfixation n (%)		5 (1,4)
Nicht ermittelt n (%)	1 (<1)	

VISTA-VMP vs. ALCYONE-VMP (ITT-Population)		
Charakteristika	VISTA-VMP	ALCYONE-VMP
Messbare Erkrankung^b		
N		356
Serum		
IgG n (%)		140 (39,3)
IgA n (%)		53 (14,9)
Andere ^c n (%)		3 (0,8)
Serum und Urin		105 (29,5)
Nur Urin n (%)		37 (10,4)
Nur Serum FLC n (%)		18 (5,1)
ISS^d		
N	344	356
I n (%)	64 (19)	67 (18,8)
II n (%)	161 (47)	160 (44,9)
III n (%)	119 (35)	129 (36,2)
Zeit von Diagnose bis Randomisierung		
N		356
Monate MW (SD)		1,27 (1,737)
Median Monate		0,82
Spannweite Monate		(0,1; 25,3)
Zahl der lytischen Knochenläsionen		
N	343	356
keine	119 (35)	83 (23,3)
1-3 n (%)	72 (21)	79 (22,2)
4-10 n (%)	65 (19)	71 (19,9)
>10 n (%)	87 (25)	123 (34,6)
Myelom-assoziierte Osteopenie		
N		356
Ja n (%)		160 (44,9)
Nein n (%)		196 (55,1)
Anzahl extramedulläre Plasmozytome		
N	344	356
0 n (%)	304 (88)	336 (94,4)
≥1 n (%)	21 (6)	20 (5,6)
fehlend	19 (6)	

VISTA-VMP vs. ALCYONE-VMP (ITT-Population)		
Charakteristika	VISTA-VMP	ALCYONE-VMP
<i>Auswertbare Beurteilung des Knochenmarks</i>		
N	344	356
Ja n (%)	339 (99)	356 (100,0)
Nein n (%)	5 (1)	0
<i>Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie/Aspirat)</i>		
N		356
<10 n (%)		3 (0,8)
10-30 n (%)		140 (39,3)
>30 n (%)		213 (59,8)
<i>Prozentualer Anteil Plasmazellen (Biopsie)</i>		
N	236	158
<10 n (%)	15 (4)	4 (2,5)
10-30 n (%)	70 (20)	43 (27,2)
>30 n (%)	151 (44)	111 (70,3)
<i>Prozentualer Anteil Plasmazellen (Aspirat)</i>		
N	324	318
<10 n (%)	21 (6)	13 (4,1)
10-30 n (%)	122 (35)	157 (49,4)
>30 n (%)	181 (53)	148 (46,5)
<i>Zytogenetisches Risikoprofil ^e</i>		
N	344	302
Standard-Risiko n (%)	212 (62)	257 (85,1)
Hohes Risiko n (%)	39 (11)	45 (14,9)
del17p n (%)		27 (8,9)
t(4;14) n (%)		17 (5,6)
t(14;16) n (%)		6 (2,0)
Test nicht durchgeführt	93 (27)	
a: Patienten, die mehreren Herkünften zugeordnet werden können, werden unter „andere“ aufgeführt. b: Beinhaltet auch Patienten ohne im Serum oder Urin messbare Krankheitsaktivität. c: Beinhaltet IgD, IgM, IgE und biklonale Antikörper. d: ISS basiert auf der Kombination von Serum-β2-Mikroglobulin und Albumin. e: Zytogenetisches Risiko basiert auf FISH oder einer Karyotypisierung. Prozentsätze sind mit der Anzahl an Patienten N in jeder Behandlungsgruppe als Nenner berechnet.		

VISTA-VMP vs. ALCYONE-VMP (ITT-Population)		
Charakteristika	VISTA-VMP	ALCYONE-VMP
Abkürzungen: cm: Zentimeter; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); IgA: Immunglobulin A; IgD: Immunglobulin D; IgE: Immunglobulin E; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); kg: Kilogramm; MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison. Quelle: Studienbericht 54767414MMY3007, Tabelle 3 und Tabelle 4 (45); Studienbericht 26866138MMY3002, Tabelle 11, Tabelle 12 und Tabelle 13 (71).		

Sowohl das mediane Alter mit 71 Jahren als auch die Altersverteilung sind in den beiden VMP-Armen sehr ähnlich. Auch in der Geschlechtsverteilung ergeben sich keine gravierenden Unterschiede. Die Verteilung zwischen den ISS-Stadien sowie den zytogenetischen Risikoprofilen sind ebenfalls vergleichbar. Für die Erfassung des Aktivitätsstatus werden hingegen unterschiedliche Kriterien verwendet. So wird in der Studie VISTA der Karnofsky-Index, in der Studie ALCYONE der ECOG-PS benutzt. Auch wenn sich beide Formen nicht exakt ineinander umrechnen lassen, so ist eine Vergleichbarkeit der jeweiligen Mediane gegeben. Insgesamt ist eine für den historischen Vergleich ausreichende Übereinstimmung der Baseline-Charakteristika zu verzeichnen.

Ergebnisse des Vergleichs ALCYONE-VMP vs. VISTA-VMP

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse des historischen Vergleichs mit Individualdaten zwischen dem VMP-Arm der Studie VISTA und dem VMP-Arm der Studie ALCYONE präsentiert (72).

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben werden die Ergebnisse des Vergleichs in der Tabelle 4-19 und die Kaplan-Meier Kurve in der Abbildung 4-5 dargestellt.

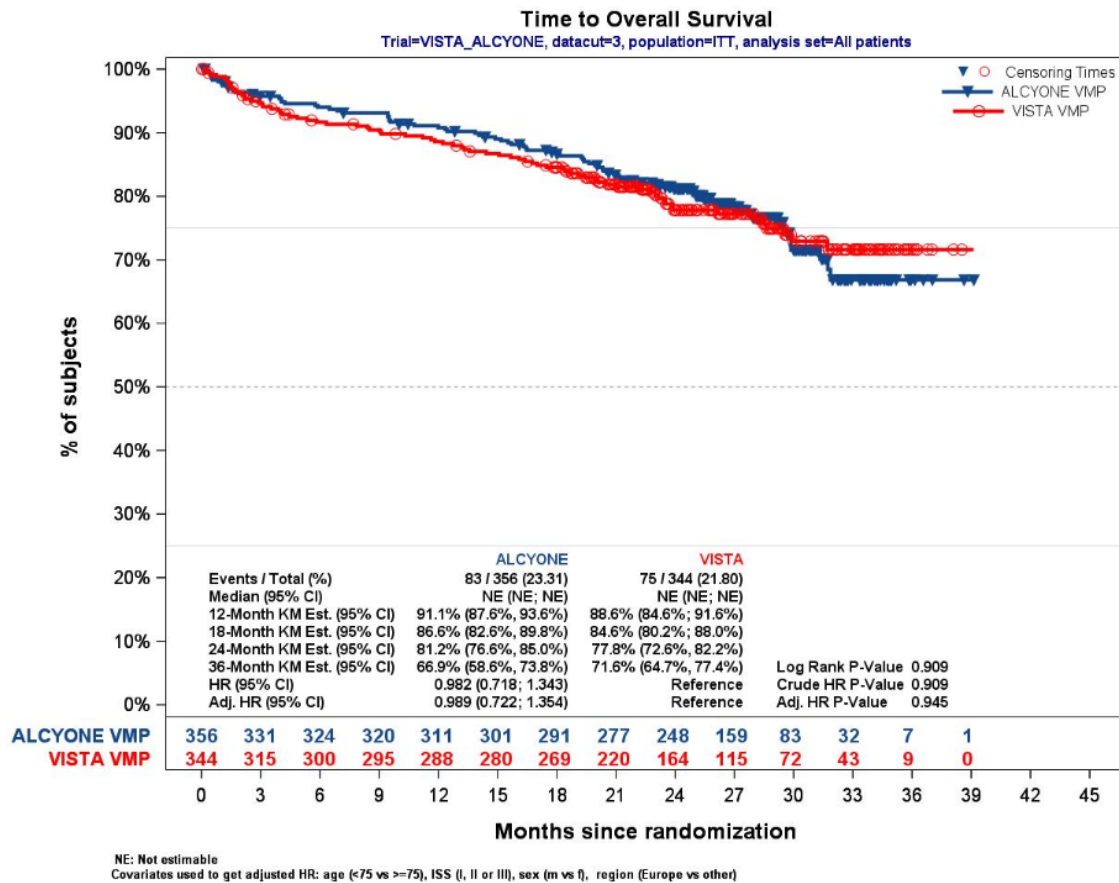
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Mortalität – Gesamtüberleben ALCYONE-VMP vs VISTA-VMP aus dem historischen Vergleich mit Individualdaten

	ALCYONE-VMP ^b	VISTA-VMP ^c
Patienten mit Ereignis n/N; (%) ^a	83/356 (23,31)	75/344 (21,80)
Median [95 %-KI]; (Monate)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
12-Monats-Überlebensrate %; [95 %-KI]	91,08 [87,56; 93,641]	88,85 [84,64; 91,557]
18-Monats-Überlebensrate %; [95 %-KI]	86,95 [82,91; 90,088]	84,55 [80,18; 88,033]
24-Monats-Überlebensrate %; [95 %-KI]	81,18 [76,59; 84,951]	77,82 [72,62; 82,159]

	ALCYONE-VMP ^b	VISTA-VMP ^c
HR, naiv [95 %-KI]; p-Wert ^d	0,982 [0,718; 1,343] 0,909	
HR, adjustiert [95 %-KI]; p-Wert ^e	0,989 [0,722; 1,354] 0,945	
a: Analyse-Population: ITT-Population. b: ALCYONE: 3. Datenschnitt (12.06.2018), mediane Nachbeobachtungsdauer des ALCYONE-VMP-Arms: 27,43 Monate. c: VISTA: 2. Datenschnitt (14.03.2008), mediane Nachbeobachtungsdauer des VISTA-VMP-Arms: 25,79 Monate. d: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Studienzugehörigkeit (ALCYONE vs. VISTA) als einziger erklärenden Variablen. e: adjustiertes Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit folgenden erklärenden Variablen: Studienzugehörigkeit (ALCYONE vs. VISTA), Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre), Geschlecht (Männer vs. Frauen), ISS-Stadium (I vs. II vs. III) und Region (Europa vs. andere). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für ALCYONE-VMP an. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison. Quelle: Janssen Zusatzanalysen zum historischen Vergleich (72).		

Bei der Analyse des historischen Vergleichs mit Individualdaten sind für den Endpunkt Gesamtüberleben im VISTA-VMP-Arm 75 Todesfälle (21,80 %) und im ALCYONE-VMP-Arm 83 Todesfälle (23,31 %) zu verzeichnen. Das mediane Gesamtüberleben ist für beide VMP-Regime nicht erreicht. Sowohl die 12-Monats- als auch die 18-Monats- und 24-Monats-Überlebensrate ist stets für den ALCYONE-VMP-Arm höher (12-Monats-Überlebensrate: 91,08 %; [87,56; 93,641] vs. 88,85 %; [84,64; 91,557]; 18-Monats-Überlebensrate: 86,95 %; [82,91; 90,088] vs. 84,55 %; [80,18; 88,033]; 24-Monats-Überlebensrate: 81,18 %; [76,59; 84,951] vs. 77,82 %; [72,62; 82,159]). Das nicht adjustierte Hazard Ratio beträgt 0,982 (95 %-KI: [0,718; 1,343], p=0,909). Dieses bedeutet ein nahezu gleiches Sterberisiko für die beiden VMP-Regime. In der nach Alter, Geschlecht, Region und ISS-Stadium adjustierten Analyse zeigt sich das gleiche Ergebnis.

Die Abbildung 4-5 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben für den historischen Vergleich mit Individualdaten. Das nahezu gleiche Sterberisiko wird in der Kaplan-Meier-Kurve deutlich.



Abkürzungen: adj: adjustiert; HR: Hazard Ratio; KM Est: Kaplan-Meier-Schätzer; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen zum historischen Vergleich (72).

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben, ALCYONE-VMP vs. VISTA-VMP, historischer Vergleich mit Individualdaten

Kumulative Bortezomib-Dosis

Die Ergebnisse des Vergleichs zu dem Endpunkt *kumulative Bortezomib-Dosis* werden in der Tabelle 4-20 dargestellt.

Tabelle 4-20: Kumulative Bortezomib-Dosis in den VMP-Dosierungsregimen der Studien ALCYONE und VISTA

	ALCYONE-VMP	VISTA-VMP
Zyklen 1-4 kumulative Dosis (mg/m²)		
N	354	340
MW (SD)	21,44 (5,93)	27,06 (11,85)
Median [Spanne]	23,98 [2,57-27,5]	29,35 [1,3-44,8]
Zyklen 5-9 kumulative Dosis (mg/m²)		
N	276	210
MW (SD)	20,64 (6,54)	16,99 (7,82)
Median [Spanne]	23,23 [1,29-27,5]	19 [1,3-28,9]
alle Zyklen kumulative Dosis (mg/m²)		
N	354	340
MW (SD)	37,54 (15,2)	37,55 (20,62)
Median [Spanne]	42,24 [2,57-55]	39 [1,3-71,2]
Abkürzungen: mg: Milligramm; MW: Mittelwert; m ² : Quadratmeter; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison. Quelle: Janssen Zusatzanalysen zum historischen Vergleich (72).		

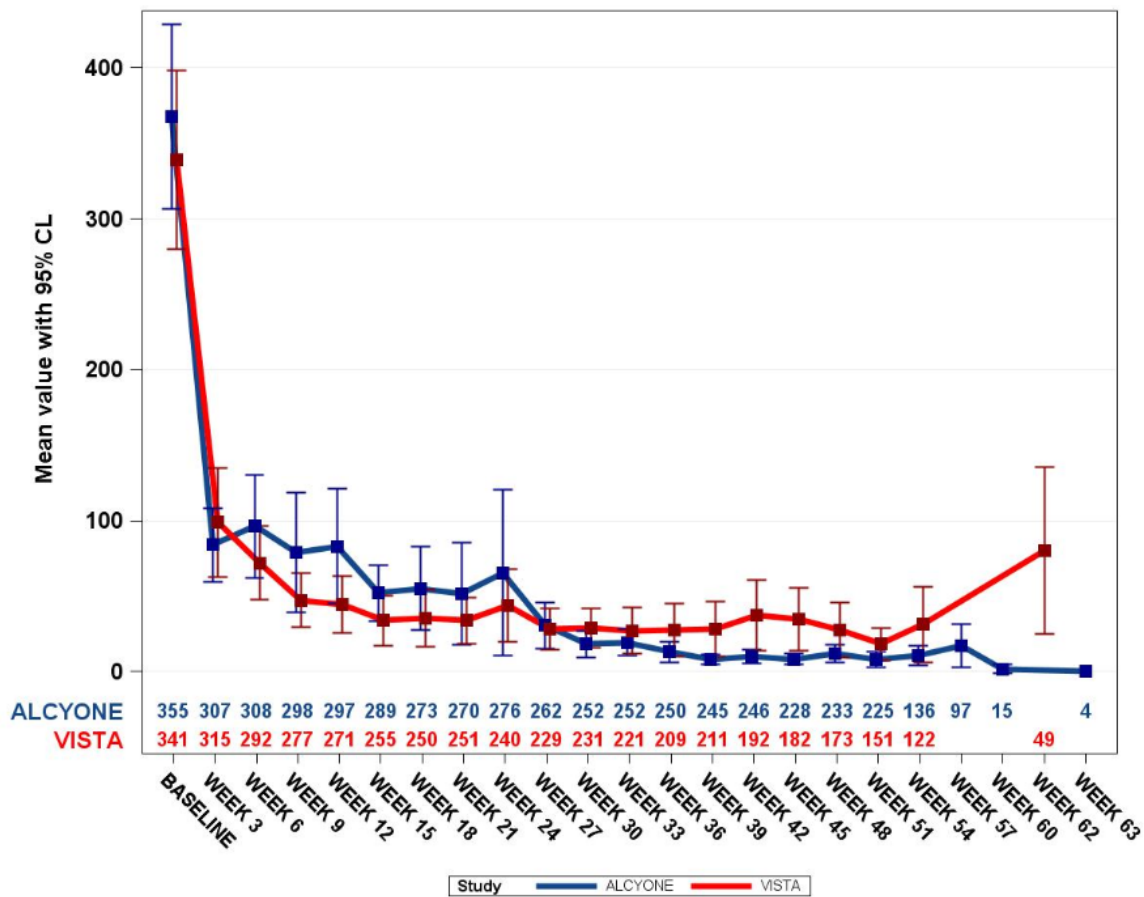
Hinsichtlich der mittleren und medianen *kumulativen Bortezomib-Dosis* zeigen sich vergleichbare Werte zwischen den VMP-Dosierungsregimen beider Studien.

Reduktion der Tumormasse

Therapieziel ist eine rasche Symptomkontrolle, die durch eine rasche Reduktion der Tumormasse erreicht werden kann. Zur Darstellung der Reduktion der Tumormasse wird die Reduktion der *Konzentration des M-Proteins im Urin um ≥ 90 % nach dem ersten Zyklus* in Tabelle 4-21, sowie die *zeitliche Veränderung der Mittelwerte des M-Proteins Konzentration im Urin* in Abbildung 4-6 präsentiert

Tabelle 4-21: Reduktion der Konzentration des M-Proteins im Urin nach Behandlung mit dem ALCYONE-VMP- oder VISTA-VMP-Regime

	ALCYONE-VMP	VISTA-VMP	ALCYONE-VMP vs. VISTA-VMP			
	Patienten n/N (%)	Patienten n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	adj. OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
M-Protein im Urin ^a (≥90 % Reduktion nach dem ersten Zyklus) [UPEP mg/24 h]	111/356 (31,18 %)	127/344 (36,92 %)	0,774 [0,566; 1,059] p=0,109	0,762 [0,555; 1,1046] p=0,092	0,845 [0,687; 1,039] p=0,110	-0,057 [-0,128; 0,013] p=0,109
a: M-Protein Messungen: VISTA Zyklus 1 (Tag 22), ALCYONE Zyklus 1 (Woche 3). b: adjustiertes Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels logistischer Regression mit folgenden erklärenden Variablen: Studienzugehörigkeit (ALCYONE vs. VISTA), Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre), Geschlecht (Männer vs. Frauen), ISS-Stadium (I vs. II vs. III) und Region (Europa vs. andere). Ein OR<1 zeigt einen Vorteil für ALCYONE-VMP. Abkürzungen: adj.: adjustiert; h: Stunde; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); M-Protein: Monoklonales Protein; mg: Milligramm; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison. Quelle: Janssen Zusatzanalysen zum historischen Vergleich (72).						



VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen zum historischen Vergleich (72).

Abbildung 4-6: Zeitliche Veränderung der Mittelwerte der Konzentration des M-Proteins im Urin

Hinsichtlich der Reduktion der Tumormasse nach dem ersten Zyklus nach sechs Wochen zeigt sich in der Konzentration des M-Proteins im Urin um $\geq 90\%$ nach dem ersten Zyklus kein Unterschied zwischen den beiden VMP-Dosierungsregime in Tabelle 4-21. Dies war aufgrund gleicher Dosierung und vergleichbarer Studienpopulation zu erwarten. Im anschließenden Verlauf der Therapie zeigen sich trotz unterschiedlicher VMP-Dosierungsregime in den Zyklen zwei bis vier in der zeitlichen Veränderung der Mittelwerte des M-Proteins Konzentration im Urin weiterhin keine Unterschiede zwischen den beiden VMP-Dosierungsregime.

Verträglichkeit

Zur Darstellung der Ergebnisse der Verträglichkeit werden *Jegliche unerwünschten Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* und *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* und darüber hinaus zusätzlich die *SOC Erkrankungen des Nervensystems* (beinhaltet periphere sensorische Neuropathie) im Schweregrad *Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3* in der Tabelle 4-22 präsentiert.

In der Studie VISTA traten die häufigsten nicht-hämatologischen unerwünschten Ereignisse in den SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes* (77 %) und *Erkrankungen des Nervensystems* (74 %) auf. In der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes* war der häufigste PT *Diarrhoe* (47 %) und in der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* war es der PT *Periphere sensorische Neuropathie* (44 %). Da diese SOC und PT als besonders belastend und therapielimitierend für die Patienten gelten, werden sie zusätzlich in der Tabelle 4-23 präsentiert.

Ebenso werden die Kaplan-Meier-Kurven des Endpunktes *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, der SOC *Erkrankungen des Nervensystems*, *Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes* und der PT *Periphere sensorische Neuropathie*, *Diarrhoe* bei *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* in Abbildung 4-7, Abbildung 4-8, Abbildung 4-9, Abbildung 4-10 und Abbildung 4-11 dargestellt.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über Unerwünschte Ereignisse aus dem historischen Vergleich mit Individualdaten ALCYONE-VMP vs. VISTA-VMP

Studien- regime	Patienten n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR ^{b,f} [95 %-KI] p-Wert	RR ^c [95 %-KI] p-Wert	RD ^c [95 %-KI] p-Wert	HR ^{d,f} [95 %-KI] p-Wert	Log- rank p-Wert ^e
Jegliche UE							
ALCYONE VMP ^g	342/354 (96,61 %)	0,26 [0,26; 0,33]	0,17 [0,04; 0,77] p=0,021	0,97 [0,95; 0,99] p=0,008	-0,03 % [-0,05 %; -0,01 %] p=0,007	0,62 [0,52; 0,73] p<0,001	<0,001
VISTA VMP ^h	338/340 (99,41 %)	0,16 [0,13; 0,20]					
Schwere UE CTCAE-Grad ≥3							
ALCYONE VMP ^g	276/354 (77,97 %)	0,95 [0,72; 1,08]	0,35 [0,22; 0,54] p<0,001	0,86 [0,80; 0,92] p<0,001	-0,13 % [-0,18 %; -0,08 %] p<0,001	0,68 [0,58; 0,81] p<0,001	<0,001
VISTA VMP ^h	309/340 (90,88 %)	0,82 [0,72; 0,95]					
Schwerwiegende UE							
ALCYONE VMP ^g	115/354 (32,49 %)	NA (NA; NA)	0,55 [0,40; 0,75] p<0,001	0,70 [0,58; 0,84] p<0,001	-0,14 % [-0,21 %; -0,07 %] p<0,001	0,66 [0,52; 0,84] p<0,001	<0,001
VISTA VMP ^h	158/340 (46,47 %)	13,44 [8,71; NA)					
UE, die zum Therapieabbruch führen							
ALCYONE VMP ^g	33/354 (9,32 %)	NA (NA; NA)	0,57 [0,35; 0,91] p=0,018	0,61 [0,40; 0,92] p=0,018	-0,06 % [-0,11 %; -0,01 %] p=0,016	0,59 [0,38; 0,92] p=0,020	0,014
VISTA VMP ^h	52/340 (15,29 %)	NA (NA; NA)					
a: Analyse-Population: Safety-Population.							
b: adjustiertes Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels logistischer Regression mit folgenden erklärenden Variablen: Studienzugehörigkeit (ALCYONE vs. VISTA), Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre), Geschlecht (Männer vs. Frauen), ISS-Stadium (I vs. II vs. III) und Region (Europa vs. andere). Ein OR<1 zeigt einen Vorteil für ALCYONE-VMP.							

c: Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) mittels SAS GENMOD Prozedur und Studienzugehörigkeit (ALCYONE vs. VISTA) als einziger erklärenden Variablen.

d: adjustiertes Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit folgenden erklärenden Variablen: Studienzugehörigkeit (ALCYONE vs. VISTA), Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre), Geschlecht (Männer vs. Frauen), ISS-Stadium (I vs. II vs. III) und Region (Europa vs. andere). Ein $HR < 1$ zeigt einen Vorteil für ALCYONE-VMP an.

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

f: Die Ergebnisse der adjustierten Analyse sind konsistent mit denen der nicht-adjustierten Analyse, die in den Janssen Zusatzanalysen zum historischen Vergleich (72) dargestellt ist.

g: ALCYONE: 3. Datenschnitt (12.06.2018), mediane Nachbeobachtungsdauer des ALCYONE-VMP-Arms: 27,43 Monate.

h: VISTA: 2. Datenschnitt (14.03.2008), mediane Nachbeobachtungsdauer des VISTA-VMP-Arms: 25,9 Monate.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison.

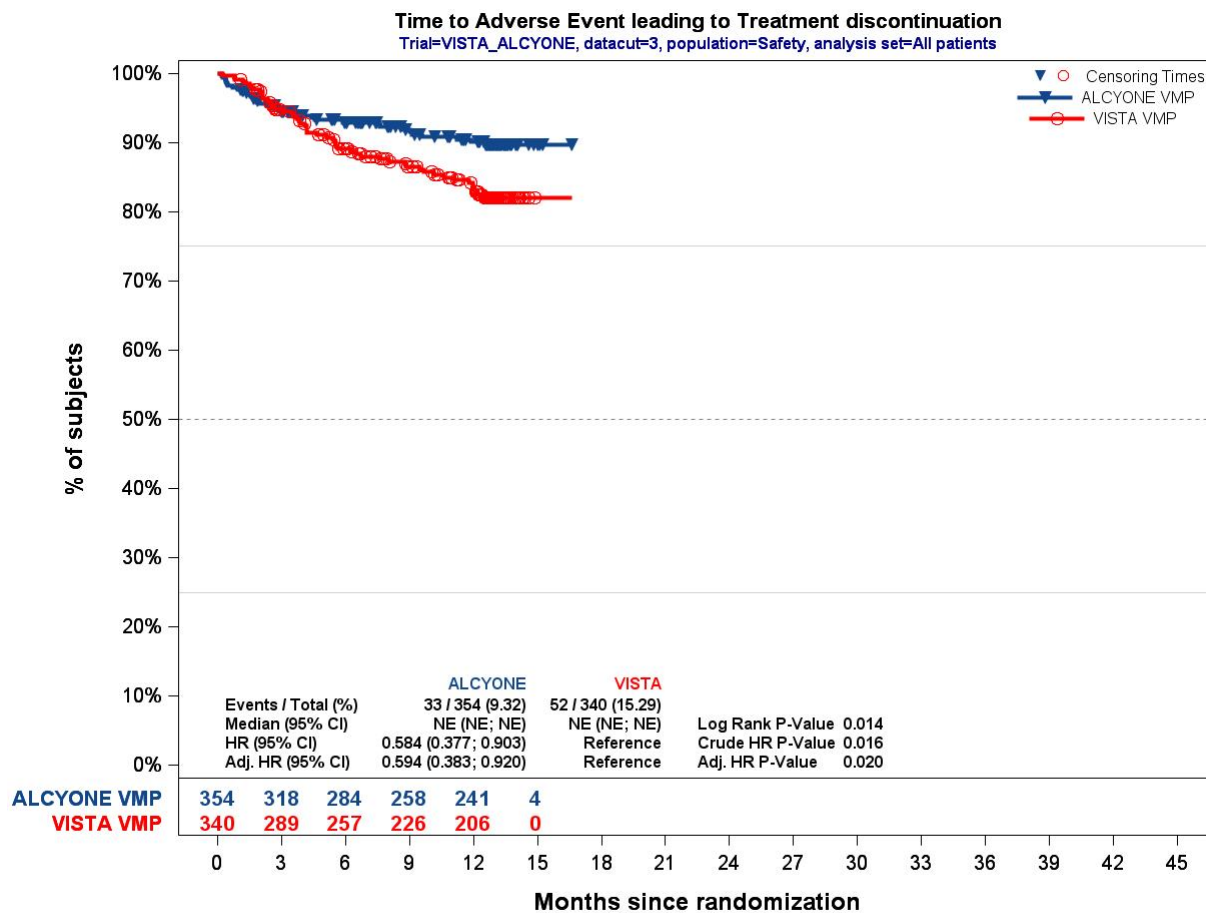
Quelle: Janssen Zusatzanalysen zum historischen Vergleich (72).

Hinsichtlich der Verträglichkeitsendpunkte *Jegliche unerwünschten Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des ALCYONE-VMP-Arms.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Verträglichkeit – *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* nach MedDRA SOC und PT aus dem historischen Vergleich mit Individualdaten ALCYONE-VMP vs. VISTA-VMP

	ALCYONE-VMP ^a		VISTA-VMP ^b		ALCYONE-VMP vs. VISTA-VMP	
	n/N ^c (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^c (%)	Median [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^{d, e}	Log- rank p-Wert ^f
UE, die zum Therapieabbruch führen						
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	13/354 (3,67 %)	NA [NA; NA]	38/340 (11,18 %)	NA [NA; NA]	0,303 [0,161; 0,570] p<0,001	<0,001
PT <i>Periphere sensorische Neuropathie</i>	6/354 (1,69 %)	NA [NA; NA]	19/340 (5,59 %)	NA [NA; NA]	0,291 [0,116; 0,729] p=0,008	0,005
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes						
Gesamte SOC	1/354 (0,28 %)	NA [NA; NA]	44/340 (12,94 %)	NA [NA; NA]	0,020 [0,003; 0,146] p<0,001	<0,001
PT <i>Diarrhoe</i>	0/354 (0 %)	NA [NA; NA]	33/340 (9,71 %)	NA [NA; NA]	NA	<0,001
a: ALCYONE: 3. Datenschnitt (12.06.2018), mediane Nachbeobachtungsdauer des ALCYONE-VMP-Arms: 27,43 Monate. b: VISTA: 2. Datenschnitt (14.03.2008), mediane Nachbeobachtungsdauer des VISTA-VMP-Arms: 25,79 Monate. c: Analyse-Population: Safety-Population. d: adjustiertes Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit folgenden erklärenden Variablen: Studienzugehörigkeit (ALCYONE vs. VISTA), Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre), Geschlecht (Männer vs. Frauen), ISS-Stadium (I vs. II vs. III) und Region (Europa vs. andere). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für ALCYONE-VMP an. e: Die Ergebnisse der adjustierten Analyse sind konsistent mit denen der nicht-adjustierten Analyse, die in den Janssen Zusatzanalysen zum historischen Vergleich (72) dargestellt ist. f: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison. Quelle: Janssen Zusatzanalysen zum historischen Vergleich (72).						

In den SOC *Erkrankungen des Nervensystems* und *Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes* sowie in den PT *Periphere sensorische Neuropathie* und *Diarrhoe* zeigen sich in dem Schweregrad *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des ALCYONE-VMP-Arms.



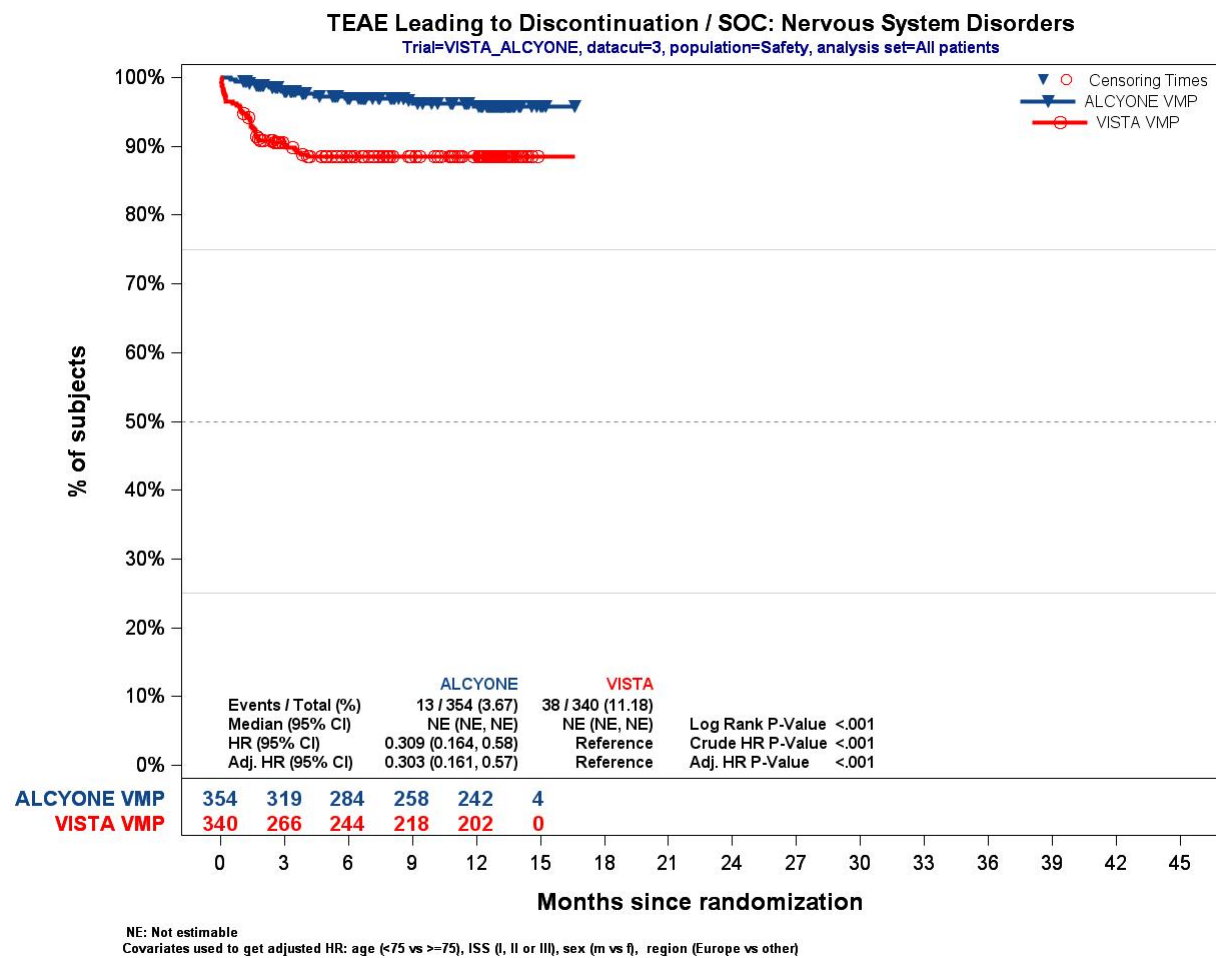
NE: Not estimable

Covariates used to get adjusted HR: age (<75 vs ≥75), ISS (I, II or III), sex (m vs f), region (Europe vs other)

Abkürzungen: Adj.: Adjustiert; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen zum historischen Vergleich (72).

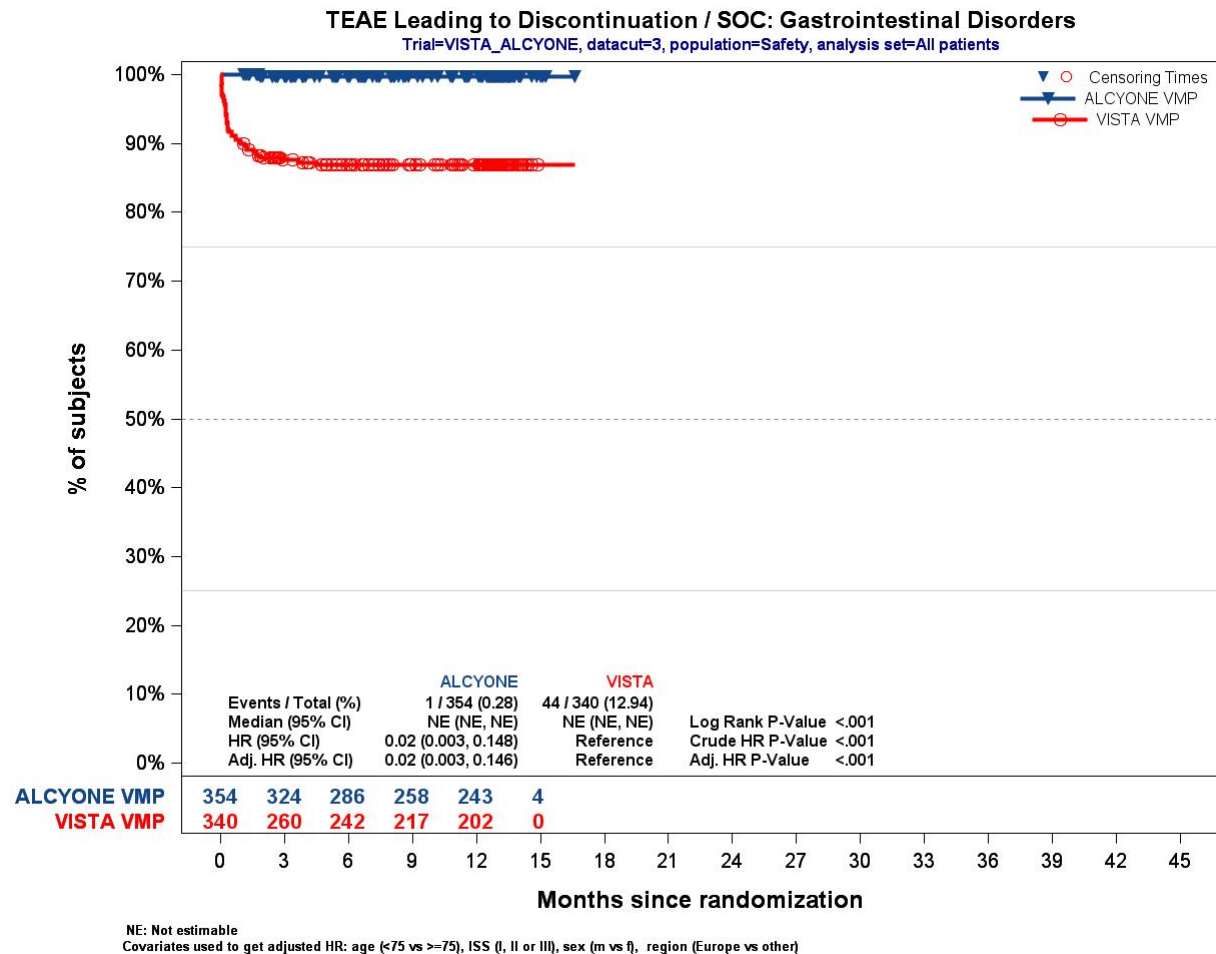
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, ALCYONE-VMP vs. VISTA-VMP, historischer Vergleich mit Individualdaten



Abkürzungen: Adj.: Adjustiert; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht abschätzbar (Not estimable); VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen zum historischen Vergleich (72).

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen in der SOC Erkrankungen des Nervensystems, ALCYONE-VMP vs. VISTA-VMP, historischer Vergleich mit Individualdaten



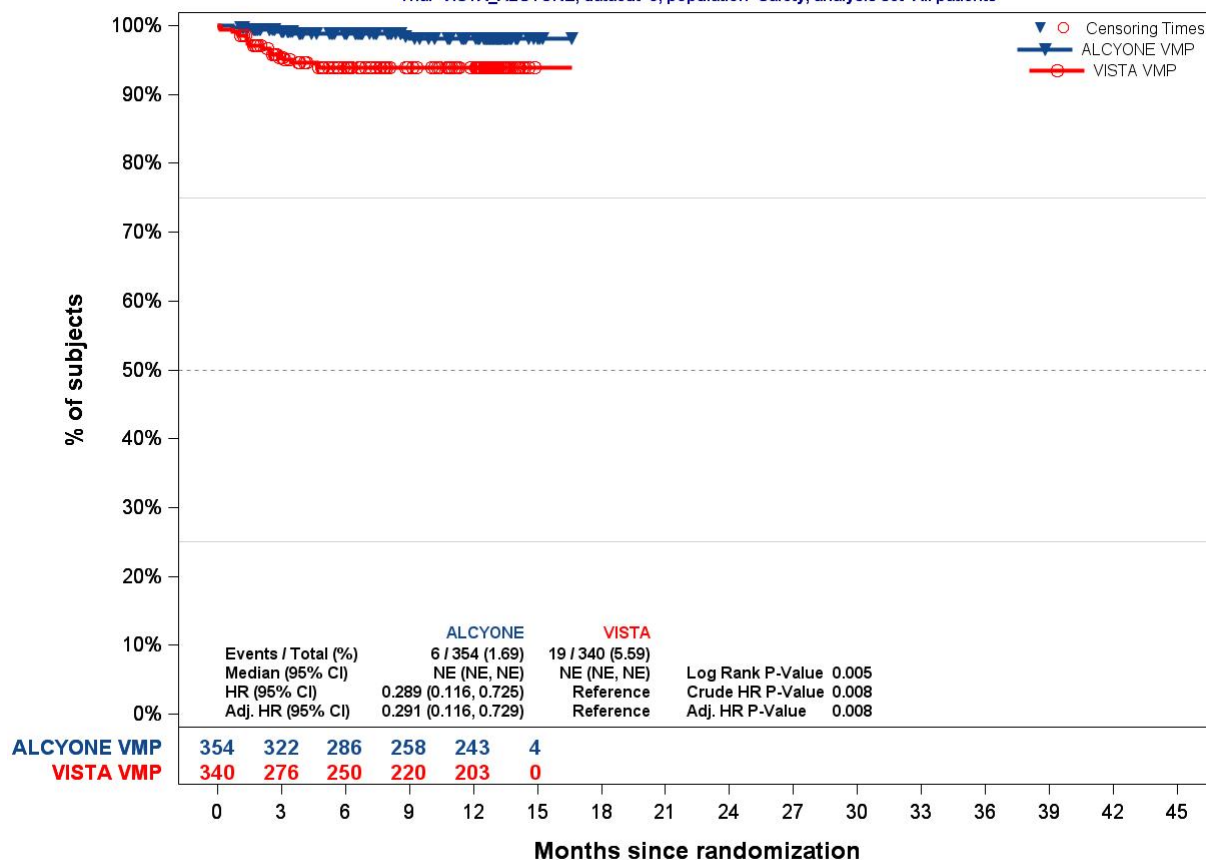
Abkürzungen: Adj.: Adjustiert; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht abschätzbar (Not estimable); VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen zum historischen Vergleich (72).

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, ALCYONE-VMP vs. VISTA-VMP, historischer Vergleich mit Individualdaten

TEAE Leading to Discontinuation / SOC: Nervous System Disorders - PT: Peripheral Sensory Neuropathy

Trial=VISTA_ALCYONE, datacut=3, population=Safety, analysis set=All patients



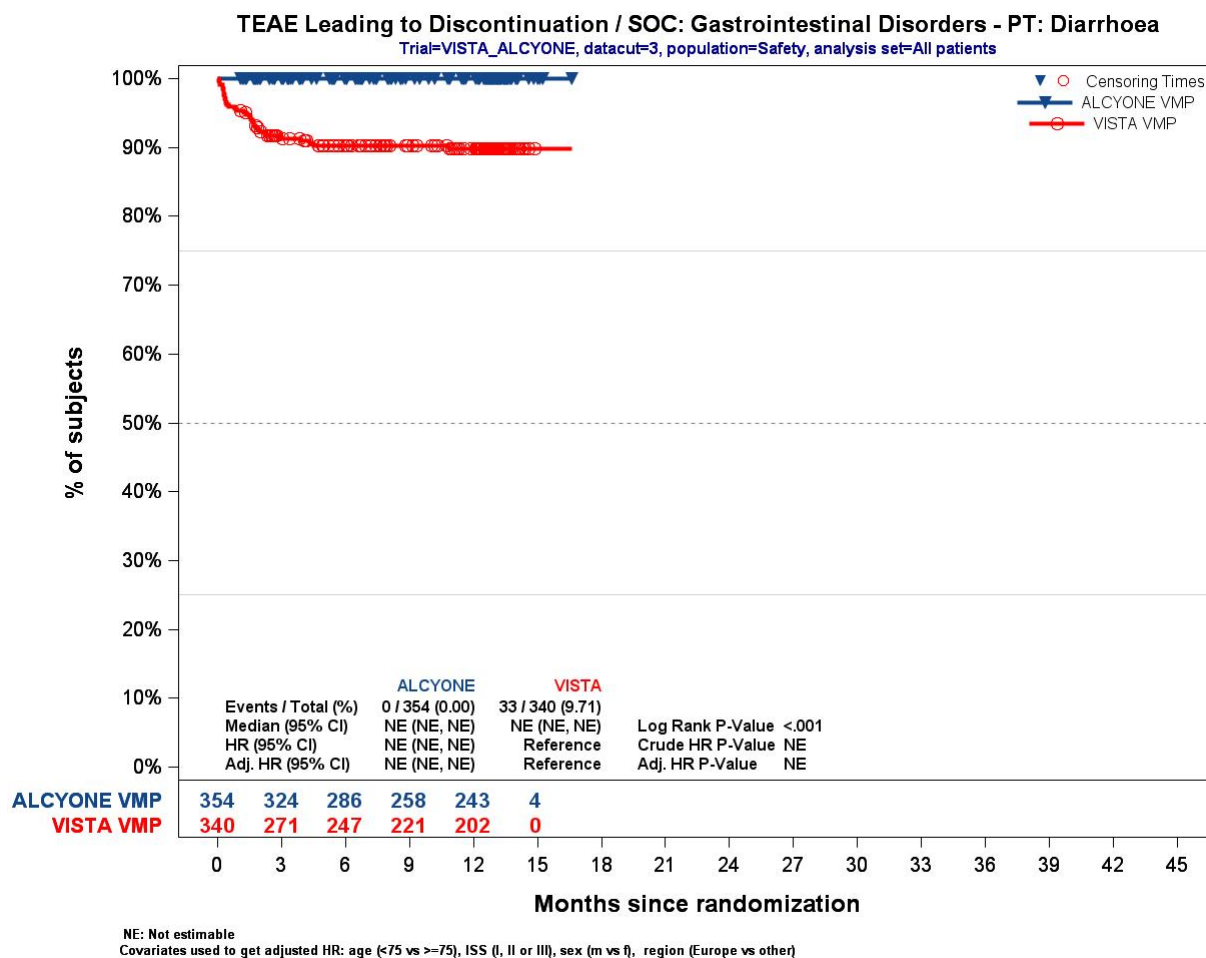
NE: Not estimable

Covariates used to get adjusted HR: age (<75 vs >=75), ISS (I, II or III), sex (m vs f), region (Europe vs other)

Abkürzungen: Adj.: Adjustiert; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht abschätzbar (Not estimable); VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen zum historischen Vergleich (72).

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen in der PT Periphere sensorische Neuropathie, ALCYONE-VMP vs. VISTA-VMP, historischer Vergleich mit Individualdaten



Abkürzungen: Adj.: Adjustiert; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht abschätzbar (Not estimable); VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen zum historischen Vergleich (72).

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen in der PT Diarrhoe, ALCYONE-VMP vs. VISTA-VMP, historischer Vergleich mit Individualdaten

Die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven zu den Kategorien *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* als auch zu den SOC's *Erkrankungen des Nervensystems* und *Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes* sowie den PT's *Periphere sensorische Neuropathie* und *Diarrhoe* in dieser Kategorie zeigen den deutlichen Unterschied zugunsten des ALCYONE-VMP-Arms.

Diskussion des Vergleichs ALCYONE-VMP vs. VISTA-VMP

Eine aussagekräftige Durchführung des Vergleichs ist möglich, da beide Studien anhand vergleichbarer Ein- und Ausschlusskriterien die Studienpopulation eingeschlossen haben. Auch die Betrachtung der Baseline-Charakteristika offenbart eine Übereinstimmung in den wesentlichen Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht, Ethnie oder Krankheitsschwere. Dies wird ebenso von dem geringen Unterschied zwischen den Effektschätzern des naiven und des adjustierten Vergleiches bestätigt. Die Verwendung von Datenschnitten mit vergleichbaren Nachbeobachtungsdauern (Studie ALCYONE: 26 Monate; Studie VISTA: 27 Monate) verringert die Verzerrung des Vergleiches zusätzlich.

Bei der Betrachtung der Überlebenskuren zeigen sich höchstens geringfügige Unterschiede zwischen den beiden VMP-Behandlungsarmen. Ein Wirksamkeitsnachteil liegt zumindest im Zeitraum der erfassten Nachbeobachtungsdauern nicht vor. Wie oben bereits beschrieben, spielt das Erreichen einer kumulativen Bortezomib-Dosis von $\geq 39 \text{ mg/m}^2$ eine entscheidende Rolle für die Wirksamkeit der VMP-Therapie und das Gesamtüberleben der Patienten. In den VMP-Armen der Studie ALCYONE und VISTA werden vergleichbare mediane kumulative Bortezomib-Dosis erreicht

Der Vergleich der Reduktion der Tumormasse gemessen anhand der *zeitlichen Veränderung der Mittelwerte des M-Proteins Konzentration im Urin* zwischen beiden VMP-Armen zeigt weder im ersten Zyklus noch in den darauffolgenden Zyklen einen Unterschied. Die Vergleichbarkeit des Ergebnisses im ersten Zyklus ist erwartbar, da sich die VMP-Dosierungsregime im ersten Zyklus nicht unterscheiden. Die übereinstimmenden Ergebnisse im ersten Zyklus bestätigen außerdem nochmals die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen, denn bei stark unterschiedlichen Patientenpopulationen wären unterschiedliche Ergebnisse plausibel gewesen. Im weiteren Therapieverlauf treten auch trotz verändertem VMP-Dosierungsregime keine Unterschiede zwischen den beiden VMP-Armen auf. Eine rasche und dauerhafte Reduktion der Tumormassen scheint mit dem ALCYONE-VMP-Dosierungsregime ebenso gut möglich wie mit dem VISTA-VMP-Dosierungsregime. Die Reduktion der Tumormasse ist entscheidend für eine erfolgreiche Symptomkontrolle, da durch Zurückdrängung des Tumors zahlreiche Krankheitssymptome verringert oder vermieden werden. Die Vergleichbarkeit in Bezug auf die Reduktion der Tumormasse bedeutet daher, dass eine vergleichbar rasche und dauerhafte Symptomkontrolle mit beiden VMP-Dosierungsregimen möglich ist.

Ausschlaggebend für die Weiterentwicklung des VISTA-VMP-Dosierungsregimes waren das Auftreten von therapielimitierenden Nebenwirkungen. Als besonders belastbar für den Patienten sind in diesem Zusammenhang die sensorische periphere Neuropathie und die Diarrhoe zu nennen. So traten die häufigsten nicht hämatologischen unerwünschten Ereignisse in der Studie VISTA in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes* (77 %) und der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* (74 %) auf. Ein modifiziertes VMP-Dosierungsregime sollte insbesondere zu einer patientenrelevanten Reduktion dieser Nebenwirkungen zu führen.

Die Ergebnisse des Vergleiches beider Regime zeigen in allen Verträglichkeitsendpunkten eine statistisch signifikante Verringerung der unerwünschten Ereignisse zugunsten des ALCYONE-VMP-Arms. Es zeigt sich eine Reduktion des Risikos für ein unerwünschtes Ereignis in den verschiedenen Schweregraden um 30-40 %. Der historische Vergleich zeigt für therapielimitierende unerwünschte Ereignisse, die für Patienten besonders belastend sind, statistisch signifikante Verringerungen zugunsten des ALCYONE-VMP-Arms. In der Kategorie *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* zeigt sich in der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* bzw. der PT *Periphere sensorische Neuropathie* eine Risikoreduktion für das Auftreten um jeweils mindestens 70 %. In der Kategorie *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* zeigt sich in der SOC *Erkrankung des Gastrointestinaltrakts* eine Risikoreduktion für das Auftreten um 98 %. Vergleichbares zeigt sich in der PT *Diarrhoe*, mit einer Risikoreduktion für das Auftreten um 100 %. Der PT *Diarrhoe* wurde im ALCYONE-VMP-Arm gar nicht beobachtet, im Vergleich zu 32-mal im VISTA-VMP-Arm. In den entscheidenden therapielimitierenden unerwünschten Ereignissen zeigt sich zugunsten des ALCYONE-VMP-Dosierungsregime damit eine deutliche Verringerung, die sogar bis hin zur vollständigen Vermeidung reicht. Die auftretenden Effekte liegen klar in der Größenordnung eines dramatischen Effekts, der nicht allein durch Störgrößeneinflüsse plausibel erklärt werden kann. Der historische Vergleich zeigt konsistent in der gesamten Endpunktkategorie Verträglichkeit eine deutliche Verringerung der unerwünschten Ereignisse über alle Schweregrade hinweg zugunsten des ALCYONE-VMP-Dosierungsregime. Darüber hinaus basiert der historische Vergleich auf Individualdaten mit gleicher Nachbeobachtungsdauer, die aus qualitativ hochwertigen Phase III Studien stammen, welche die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien verwendeten und daher vergleichbare Studienpopulationen aufwiesen. Aus diesen Gründen erscheint eine Überlegenheit des ALCYONE-VMP-Dosierungsregime hinsichtlich der Verträglichkeit gegenüber dem VISTA-VMP-Dosierungsregime plausibel.

Als Limitation des Vergleichs ist anzumerken, dass für Wirksamkeitsendpunkte wie PFS oder Ansprechen keine Aussagen getroffen werden kann, da in den Studien unterschiedliche Kriterien, welche das Ansprechen bzw. die Krankheitsprogression definieren, verwendet wurden. So wurden in der Studie VISTA die damals gängigen EBMT-Kriterien verwendet, wohingegen in der Studie ALCYONE die aktuell gültigen IMWG-Kriterien Verwendung fanden. Eine weitere Einschränkung des Vergleichs liegt in den unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten für die EQ5D-VAS und das EORTC QLQ-C30 Instrument. Zu möglichen Unterschieden in den Symptomskalen, dem allgemeinen Gesundheitszustand und den Funktionsskalen können somit keine sicheren Aussagen getroffen werden. Weiter ist als mögliche Limitation des Vergleichs anzuführen, dass Bortezomib in unterschiedlichen Darreichungsformen gegeben wurde. In der Studie VISTA wurde Bortezomib als intravenöse Form appliziert. In der Studie ALCYONE wurde eine subkutane Formulierung eingesetzt. Die subkutane Form wurde entwickelt, um insbesondere die peripheren sensorischen Neuropathien zu verringern. Insofern könnte der Vergleich zugunsten des ALCYONE-VMP-Dosierungsregimes verzerrt sein. Aufgrund des oben beschriebenen dramatischen Effekts ist aber nicht davon auszugehen, dass der Effekt allein durch die Darreichungsform erklärt werden kann.

Zusammenfassung

Der vorliegende historische Vergleich basiert auf Individualdaten der jeweiligen VMP-Arme der Studien VISTA und ALCYONE. Aufgrund der hohen Qualität der Phase III Studien, dem Vorliegen von Individualdaten, der vergleichbaren Studienpopulationen und Nachbeobachtungsdauer kann mit Hilfe eines multivariablen Cox Proportional Hazard-Modells ein belastbarer und niedrig verzerrter Vergleich dargestellt werden.

Die Betrachtung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben zeigt bislang nahezu identische Überlebenskurven in den beiden VMP-Behandlungsarmen. Es zeigen sich keine Unterschiede im Vergleich der kumulative Bortezomib-Dosis des ALCYONE-VMP-Armes (42 mg/m²) mit dem des zulassungskonformen VISTA-VMP-Armes (39 mg/m²). Die Kürzung der Anzahl an Zyklen, in denen Bortezomib zweimal wöchentlich verabreicht wird, führt im ALCYONE-VMP-Arm nicht zu einer niedrigeren kumulativen Bortezomib-Dosis. Die Reduktion des M-Proteins im ersten Zyklus und den darauffolgenden Zyklen ist zwischen beiden VMP-Armen vergleichbar.

Im Vergleich der unerwünschten Ereignisse beider VMP-Arme zeigt sich in allen Schweregraden eine Risikoreduktion für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen um 30 % - 40 % zugunsten des ALCYONE-VMP-Arms. In der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* bzw. der PT *Periphere sensorische Neuropathie* zeigt sich in der Kategorie *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* eine Risikoreduktion für das Auftreten um jeweils mindestens 70 %. In der SOC *Erkrankung des Gastrointestinaltrakts* bzw. der PT *Diarrhoe* kommt es bei den *Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen* zu einer Risikoreduktion für das Auftreten um 98 % bzw. 100 %.

Der historische Vergleich bestätigt die Vergleichbarkeit der Wirksamkeitsergebnisse beider VMP-Dosierungsregime hinsichtlich Gesamtüberleben und Verringerung des M-Proteins. Beide VMP-Dosierungsregime zeigen vergleichbare mediane kumulative Bortezomib-Dosen. Der ALCYONE-VMP-Arm ist jedoch dem VISTA-VMP-Arm in der Endpunktkategorie Verträglichkeit konsistent und zum Teil dramatisch überlegen.

Der historische Vergleich zeigt, dass das ALCYONE-VMP-Regime dem VISTA-VMP-Regime weder in der Wirksamkeit noch der Verträglichkeit unterlegen ist. In der Verträglichkeit bzgl. der besonders belastenden Neuropathien liegt eher eine Überlegenheit des ALCYONE-VMP-Regimes vor. Das modifizierte VMP-Dosierungsregime der Studie ALCYONE kann daher für einen aussagekräftigen Vergleich herangezogen werden und legt nahe, dass der in ALCYONE vorgenommene Vergleich mit dem modifizierten VMP Regime in diesen Endpunkten nicht zu einer Verzerrung zugunsten von Daratumumab führt.

4.3.1.2.1.5 Dauer der Studie

Die Studie ALCYONE beinhaltet eine Screeningphase von bis zu 21 Tagen vor der Randomisierung sowie eine ereignisgesteuerte Behandlungsphase. Patienten des D-VMP-Armes erhalten die Medikation bis zur dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Studienabbruch. Patienten des VMP-Armes erhalten bis zu maximal 9 Zyklen der Medikation.

Die geplante Studiendauer ist abhängig vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Ereignissen in Hinblick auf den primären Endpunkt *PFS*. Die finale Analyse zum Endpunkt *PFS* ist in der Studie ALCYONE nach 360 Ereignissen geplant (Krankheitsprogression oder Tod; HR=0,724; Teststärke 85 %; Log-rank-Test mit zweiseitigem Signifikanzniveau von 5 %). Die finale Analyse für den Endpunkt *Gesamtüberleben* ist in der Studie ALCYONE nach 330 Ereignissen geplant.

In der Studie ALCYONE beginnt der Einschluss von Patienten am 09.02.2015. Eine erste präspezifizierte Interimsanalyse erfolgt, wenn 100 Patienten über mindestens 2 Zyklen behandelt worden sind oder die Behandlung abgebrochen haben. Für diese Interimsanalyse sind keine statistischen Auswertungen vorgesehen. Eine präspezifizierte Interimsanalyse wird bei Erreichen von 216 Ereignissen den primären Endpunkt *PFS* betreffend (entspricht 60 % der Gesamtzahl der geplanten Ereignisse) durchgeführt (1. Datenschnitt vom 12.06.2017). Eine weitere von der FDA geforderte, präspezifizierte Analyse erfolgt am 12.10.2017 (2. Datenschnitt). Eine weitere Analyse erfolgt am 12.06.2018, exakt ein Jahr nach dem 1. Datenschnitt. Dieser 3. Datenschnitt wird unter anderem für eine Publikation auf der jährlich im Dezember stattfindenden Jahrestagung der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (American Society of Hematology, ASH) genutzt. Es handelt sich dabei um den reifsten Datenschnitt der Studie.

Für MRD-Negativität liegen nur Daten zum 1. Datenschnitt vor, es können daher auch nur Ergebnisse zum 1. Datenschnitt dargestellt werden. Für den primären Endpunkt *PFS*, für das *Gesamtüberleben* und für die Verträglichkeit werden in diesem Dossier die Ergebnisse aller Datenschnitte dargestellt. Für den 1. und 3. Datenschnitt liegen jeweils Ergebnisse für alle der in diesem Dossier berichteten Endpunkte vor, so dass insbesondere für den 3. Datenschnitt mit den reifsten Daten auch eine vollständige Datenlage zu allen Nutzenkategorien vorliegt.

Zum 1. Datenschnitt beträgt die mediane Behandlungsdauer im D-VMP-Arm 14,74 Monate und im VMP-Arm 11,99 Monate. Die mediane Nachbeobachtungsdauer beträgt im D-VMP-Arm 16,89 Monate, im VMP-Arm 16,23 Monate und gesamt 16,49 Monate. Zum 2. Datenschnitt beträgt die mediane Behandlungsdauer im D-VMP-Arm 18,20 Monate und im VMP-Arm 11,99 Monate. Die mediane Nachbeobachtungsdauer beträgt im D-VMP-Arm 20,37 Monate, im VMP-Arm 20,01 Monate und gesamt 20,14 Monate. Zum 3. Datenschnitt beträgt die mediane Behandlungsdauer im D-VMP-Arm 25,22 Monate und im VMP-Arm 11,99 Monate. Die mediane Nachbeobachtungsdauer beträgt im D-VMP-Arm 27,96 Monate, im VMP-Arm 27,43 Monate und gesamt 27,79 Monate.

4.3.1.2.1.6 Analysezeitraum

Die vorliegenden Ergebnisse der Studie ALCYONE beziehen sich auf Daten für den Erhebungszeitraum vom 09.02.2015 bis zum 12.06.2017 (1. Datenschnitt) bzw. bis zum 12.10.2017 (2. Datenschnitt) bzw. bis zum 12.06.2018 (3. Datenschnitt). Der 1. Datenschnitt stellt die im Statistischen Analyseplan präspezifizierte 2. Interimsanalyse dar. Bei dem 2. Datenschnitt handelt es sich um einen von der FDA geforderten, präspezifizierten 120-Tage-Sicherheitsdatenschnitt. Der 3. Datenschnitt wird unter anderem für eine Publikation auf der jährlich im Dezember stattfindenden Jahrestagung der *American Society of Hematology* genutzt. Es handelt sich dabei um den reifsten Datenschnitt der Studie.

4.3.1.2.1.7 Endpunkte

In der Studie ALCYONE werden die folgenden Endpunkte erhoben:

Primärer Endpunkt:

- Progressionsfreies Überleben (PFS)

Sekundäre Endpunkte:

- Gesamtansprechrate
- Anteil der Patienten mit einem sehr guten partiellen Ansprechen (very good partial response, VGPR) oder besser
- Anteil der Patienten mit komplettem Ansprechen (complete response, CR) oder besser
- Anteil der Patienten mit stringent komplettem Ansprechen (stringent complete response, sCR)
- Anteil der Patienten mit MRD-Negativität
- Gesamtüberleben
- PFS2
- Zeit bis zur Krankheitsprogression
- Zeit bis zum ersten Ansprechen
- Dauer des Ansprechens
- Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie
- Patientenberichtete Endpunkte (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L)
- Sicherheit und Verträglichkeit von Daratumumab in der Kombination mit VMP

Explorative Endpunkte:

- Vorhersagekraft von Biomarkern auf Ansprechen und Therapieresistenz
- Beurteilung der Beständigkeit von MRD-Negativität

4.3.1.2.1.8 Patientencharakteristika

Die demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika sind zum Beginn der Studie zwischen den beiden Studienarmen ausgeglichen und weisen für Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom typische Merkmale auf (vgl. Tabelle 4-11).

Die Patienten des D-VMP-Armes bzw. des VMP-Armes sind im Median 71,0 Jahre alt, zu 45,7 % bzw. 46,9 % männlich, und besitzen zu 84,9 % bzw. 85,4 % eine weiße Hautfarbe. Die Zeit von Diagnose bis zur Randomisierung beträgt im Median 0,76 Monate bzw. 0,82 Monate. In beiden Studienarmen weist ein Viertel der Patienten einen ECOG-PS von 0, ein weiteres Viertel einen ECOG-PS von 2 und jeweils die Hälfte einen ECOG-PS von 1 auf. Hinsichtlich der Krankheitsschwere bei Studienbeginn gemäß ISS gibt es keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. In beiden Studienarmen haben gemäß ISS ca. 20 % ein Stadium I, ca. 40 % ein Stadium II und weitere ca. 40 % ein Stadium III. Auch bezüglich anderer Myelom-spezifischer Parameter zu Baseline wie Myelom-Typ, Messbare Erkrankung, Zahl der lytischen Knochenläsionen, Myelom-assoziierte Osteopenie, Anzahl extramedullärer Plasmozytome, prozentualer Anteil Plasmazellen und des zytogenetischen Risikoprofils sind die beiden Studienarme ausgeglichen.

4.3.1.2.1.9 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie ALCYONE wird an 162 Zentren in 25 Ländern durchgeführt. Unter den teilnehmenden Ländern befinden sich Studienzentren (Angabe der Anzahl der Studienzentren in Klammern) in Argentinien (3), Australien (6), Belgien (6), Brasilien (6), Bulgarien (7), Deutschland (2), Georgien (3), Griechenland (5), Großbritannien (8), Italien (12), Japan (17), Korea (7), Kroatien (2), Mazedonien (3), Polen (10), Portugal (2), Rumänien (4), Russland (10), Serbien (4), Spanien (18), Tschechien (5), Türkei (7), Ukraine (7), Ungarn (5) und den Vereinigten Staaten von Amerika (USA, 3).

Ein Stratifizierungsfaktor innerhalb der Studie ALCYONE ist die Region. Hier wird zwischen Europa und anderen Ländern unterschieden. Die überwiegende Mehrheit der eingeschlossenen Patienten, nämlich 83 % (D-VMP: n=289; VMP: n=295), stammt aus Europa. Dabei entfallen auf Spanien 15 %, auf Polen 9 %, auf Italien 8 %, Tschechien 7 %, die Ukraine 7 % und Russland 6 % der Gesamtpatientenzahl. Die verbleibenden 17 % (D-VMP: n=61; VMP: n=61) der rekrutierten Patienten entfallen auf Länder außerhalb Europas. Hier entfallen auf Japan 7 % und Korea 6 % der Gesamtzahl.

Den demografischen Charakteristika ist zu entnehmen, dass ca. 84 % D-VMP: n=293; VMP: n=302), der Studienteilnehmer weißer Hautfarbe sind.

Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert sind, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

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 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign.

Die Randomisierungssequenz wird mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird das IWRS verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind nicht verblindet. Das von den Zulassungsbehörden FDA und EMA akzeptierte offene Studiendesign wird gewählt, weil erwartet wird, dass Studienteilnehmer während der ersten beiden Daratumumab-Infusionen Infusionsreaktionen erfahren, die eine Entblindung notwendig machen. Daher ist es nicht gerechtfertigt, den Patienten im Kontrollarm eine sieben- bis achtstündige Placebo-Infusion zu verabreichen (inklusive der Placebo-Prämedikation zur Verhinderung möglicher Infusionsreaktionen) ohne die Möglichkeit eine effiziente Aufrechterhaltung der Verblindung zu gewährleisten.

Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression basieren, zu verhindern, wird für die Auswertungen ein validierter Computeralgorithmus verwendet. Dieser ermittelt entsprechend der IMWG-Kriterien die Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression.

Die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit erfolgt auf Endpunktebene, da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet.

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial der Studie ALCYONE ist somit als niedrig anzusehen. Die Studie ALCYONE 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 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität									HRQoL		Verträglichkeit
	Gesamtüberleben	Progressionsfreies Überleben	Zeit bis zur Krankheitsprogression	Gesamtansprechrate	Zeit bis zum ersten Ansprechen	Dauer des Ansprechens	MRD-Negativität	Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie	EQ-5D-5L VAS	EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand	EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	Unerwünschte Ereignisse
ALCYONE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); VAS: Visuelle Analogskala.

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität – Gesamtüberleben – RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Mortalität – Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
ALCYONE	Das Gesamtüberleben ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Studienteilnehmer, die ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie widerrufen oder die für die Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen, werden zum Zeitpunkt des Widerrufs oder zum Zeitpunkt, an dem sie für die Nachbeobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen, zensiert. Studienteilnehmer, die am Stichtag der Analyse noch leben, werden für die Analyse zum letzten Zeitpunkt, von dem bekannt ist, dass sie noch leben, zensiert. Die Ergebnisse werden für drei Datenschnitte dargestellt: 1. Datenschnitt: 12.06.2017 2. Datenschnitt: 12.10.2017 3. Datenschnitt: 12.06.2018

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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität – Gesamtüberleben 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
ALCYONE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie ALCYONE auf Studienebene ist niedrig. Die Daten zum *Gesamtüberleben* werden unverblindet erhoben. Da bei dem Endpunkt *Gesamtüberleben* von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nicht-Verblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle. Der Endpunkt *Gesamtüberleben* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst.

Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Gesamtüberleben* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Gesamtüberleben* ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Gesamtüberleben* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Mortalität – Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert ^b	Log-rank p-Wert ^c
1. Datenschnitt (12.06.2017)					
ALCYONE ^d	D-VMP	45/350 (12,9 %)	NA [NA; NA]	0,89 [0,59; 1,34] p=0,5801	0,5798
	VMP	48/356 (13,5 %)	NA [NA; NA]		
2. Datenschnitt (12.10.2017)					
ALCYONE	D-VMP	50/350 (14,3 %)	NA [NA; NA]	0,89 [0,60; 1,31] p=0,5491	0,5487
	VMP	54/356 (15,2 %)	NA [NA; NA]		
3. Datenschnitt (12.06.2018)					
ALCYONE ^e	D-VMP	59/350 (16,9 %)	NA [NA; NA]	0,68 [0,486; 0,949] p=0,0234	0,0225
	VMP	83/356 (23,3 %)	NA [NA; NA]		
a: Analyse-Population: ITT-Population.					
b: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.					
c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).					
d: Eine Auswertung des Hazard Ratio ohne Stratifizierungsfaktoren ist im Studienbericht 54767414MMY3007, Tabelle 20 (45) zu finden.					
e: Eine Auswertung des Hazard Ratio ohne Stratifizierungsfaktoren ist im Bericht zum 3. Datenschnitt 54767414MMY3007, Tabelle TEFOS02_ASH (54) zu finden.					

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison.

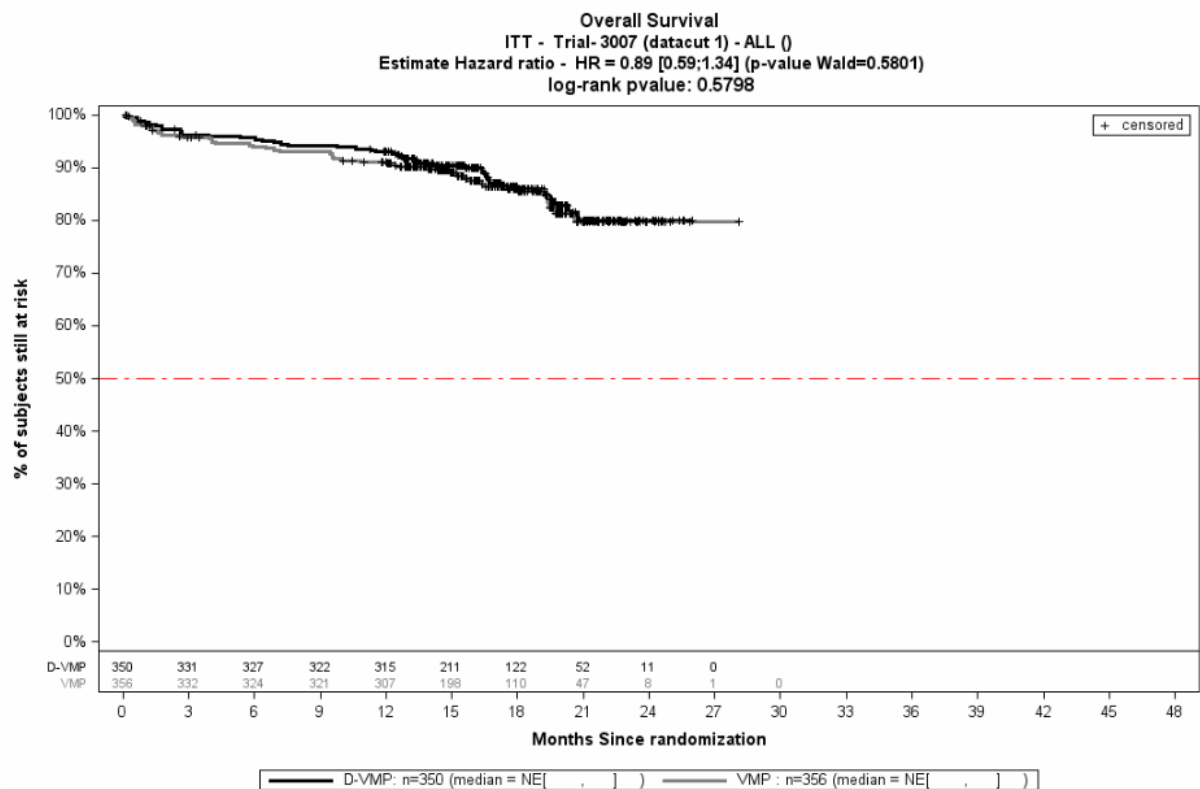
Quelle: Studienbericht 54767414MMY3007, Tabelle TEFOS01 (45); Bericht zum 3. Datenschnitt 54767414MMY3007, Tabelle TEFOS02_ASH (54); Janssen Zusatzanalysen (73).

Zum 1. Datenschnitt sind nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 16,49 Monaten insgesamt 45 Todesfälle im D-VMP-Arm und 48 Todesfälle im VMP-Arm zu verzeichnen. Das mediane *Gesamtüberleben* wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Das Hazard Ratio beträgt zum 1. Datenschnitt 0,89 (95 %-KI: [0,59; 1,34]; $p=0,5801$). Dieses bedeutet eine Reduktion des Sterberisikos um ca. 10 % durch das D-VMP-Regime, die jedoch nicht statistisch signifikant ist.

Zum 2. Datenschnitt lassen sich nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 20,14 Monaten insgesamt 50 Todesfälle im D-VMP-Arm und 54 Todesfälle im VMP-Arm feststellen. Das mediane *Gesamtüberleben* wird auch zu diesem Datenschnitt in beiden Studienarmen nicht erreicht. Das Hazard Ratio beträgt zum 2. Datenschnitt 0,89 (95 %-KI: [0,60; 1,31]; $p=0,5491$). Dies bedeutet eine Reduktion des Sterberisikos um 11 % durch das D-VMP-Regime, die jedoch nicht statistisch signifikant ist.

Zum 3. Datenschnitt lassen sich nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 27,79 Monaten insgesamt 59 Todesfälle im D-VMP-Arm und 83 Todesfälle im VMP-Arm feststellen. Das mediane *Gesamtüberleben* wird auch zu diesem Datenschnitt in beiden Armen nicht erreicht. Das Hazard Ratio beträgt zum 3. Datenschnitt 0,68 (95 %-KI: [0,486; 0,949]; $p=0,0234$) und ist statistisch signifikant. Dieses bedeutet eine Reduktion des Sterberisikos um 33 % durch das D-VMP-Regime, die zu diesem Datenschnitt statistisch signifikant ist.

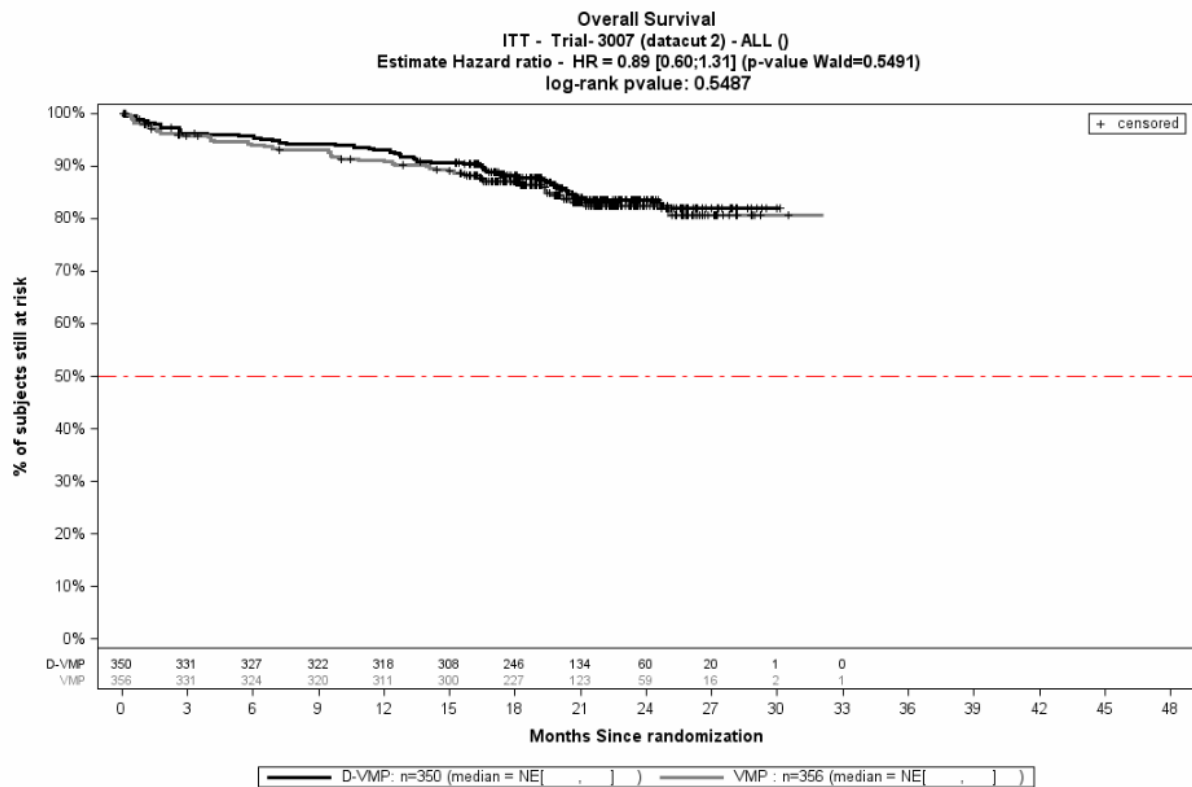
Die Abbildung 4-12, die Abbildung 4-13 und die Abbildung 4-14 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben* für die ITT-Population für den 1., 2. und 3. Datenschnitt. Der statistisch signifikante Vorteil von D-VMP in Bezug auf das *Gesamtüberleben* zum 3. Datenschnitt wird in der Kaplan-Meier-Kurve deutlich.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht erreicht; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3007, Abbildung GEFOS01 (45); Janssen Zusatzanalysen (73)

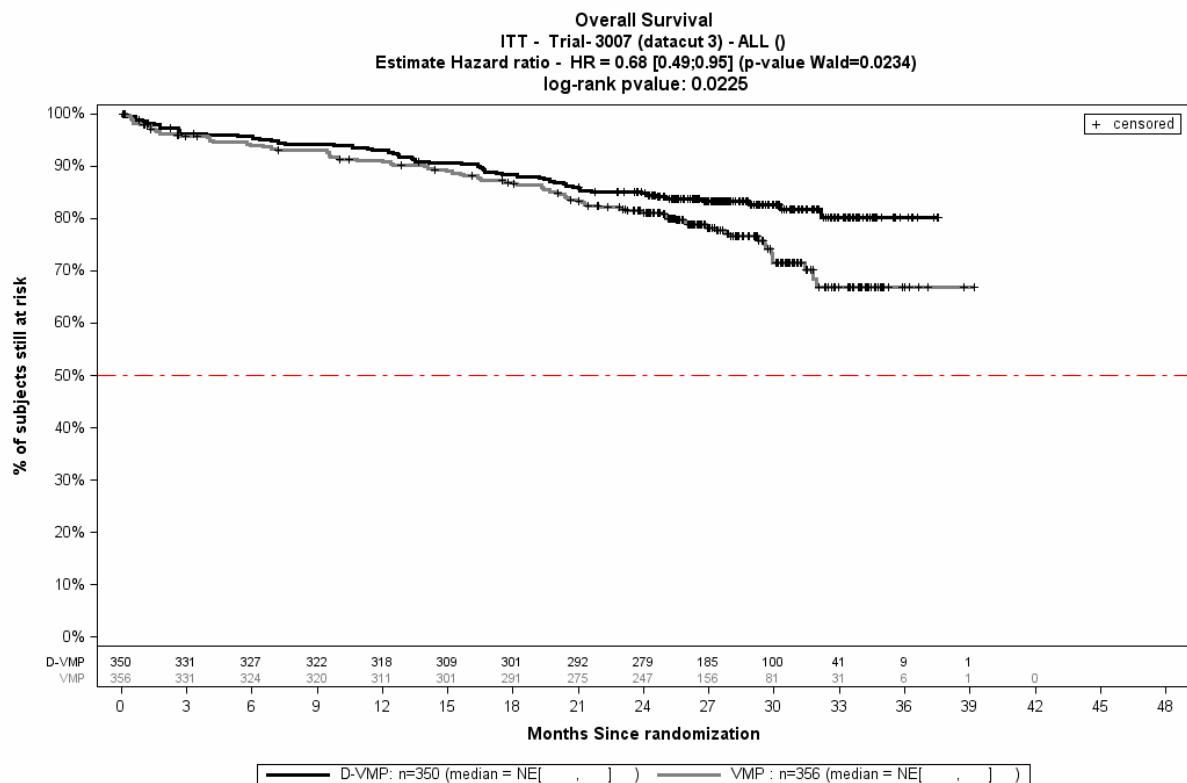
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für *Gesamtüberleben*, 1. Datenschnitt, ITT-Population, stratifizierte Analyse



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht erreicht; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für *Gesamtüberleben*, 2. Datenschnitt, ITT-Population, stratifizierte Analyse



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht erreicht; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für *Gesamtüberleben*, 3. Datenschnitt, ITT-Population, stratifizierte Analyse

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.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (ALCYONE) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.

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.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – 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 4-29: Operationalisierung von Morbidität – PFS

Studie	Operationalisierung
ALCYONE	Das PFS ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Eintreten der Krankheitsprogression oder des Todes, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten Computeralgorithmus gemäß den IMWG-Kriterien (25-27). Eine Krankheitsprogression liegt vor, wenn eines oder mehrere der folgenden IMWG-Kriterien zutreffen: • Zunahme des Serum-M-Proteins um ≥ 25 % und absoluter Anstieg des Serum-M-Proteins um $\geq 0,5$ g/dl • Zunahme des Urin-M-Proteins um ≥ 25 % und absoluter Anstieg des Urin-M-Proteins um ≥ 200 mg/24 h • Nur bei Patienten ohne messbares M-Protein im Serum und im Urin: Zunahme um ≥ 25 % in der Differenz der Konzentration von beteiligten und nicht-beteiligten FLC und absoluter Anstieg um > 10 mg/dl) • Nur bei Patienten ohne messbares M-Protein im Serum und im Urin sowie ohne messbare Erkrankung durch beteiligte und nicht-beteiligte FLC: Zunahme des Knochenmark-Plasmazell-Anteils um ≥ 25 % und absoluter Anstieg um ≥ 10 % • Anstieg in der Größe existierender Knochenläsionen oder Weichteilmanifestationen • Entwicklung neuer Knochenläsionen oder Weichteilmanifestationen • Entwicklung einer Hyperkalzämie (korrigiertes Serum-Calcium: $> 2,65$ mmol/l oder $> 11,5$ mg/dl, die ausschließlich den Plasmazellen der proliferativen Erkrankung zugeschrieben werden kann) Ein Rückfall ausgehend von einer CR bei positiver Immunfixation oder Spuren von M-Protein ($< 0,5$ g/dl) stellt keine Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien dar. Studienteilnehmer, die ohne eine eingetretene Krankheitsprogression eine nachfolgende Myelomtherapie beginnen, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung vor Beginn der nachfolgenden Myelomtherapie zensiert. Studienteilnehmer, die ihre Einverständniserklärung vor Eintritt einer Krankheitsprogression zurückziehen, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert. Studienteilnehmer, die nicht mehr für eine Nachbeobachtung zur Verfügung stehen („lost-to-follow up“), werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert. Studienteilnehmer, die nicht progredient sind und zum Zeitpunkt der Analyse noch leben, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert. Studienteilnehmer ohne weitere Untersuchung nach der Erstuntersuchung werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte dargestellt: 1. Datenschnitt: 12.06.2017 3. Datenschnitt: 12.06.2018 Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); dl: Deziliter; FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); g: Gramm; h: Stunde; IMWG: International Myeloma Working Group; l: Liter; M-Protein: Monoklonales Protein; mg: Milligramm; mmol: Millimol; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival).

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – 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
ALCYONE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie ALCYONE auf Studienebene ist niedrig. Das *PFS* ist ein kombinierter Endpunkt bestehend aus dem Eintreten der Krankheitsprogression oder des Todes. Die Feststellung der Krankheitsprogression erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (25-27) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann der Endpunkt *PFS* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *PFS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *PFS* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *PFS* ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *PFS* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Morbidität – PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert ^b	Log-rank p-Wert ^c
1. Datenschnitt (12.06.2017)					
ALCYONE	D-VMP	88/350 (25,1 %)	NA [NA; NA]	0,50 [0,38; 0,65] p<0,0001	<0,0001
	VMP	143/356 (40,2 %)	18,14 [16,53; 19,91]		
3. Datenschnitt (12.06.2018)					
ALCYONE	D-VMP	134/350 (38,3 %)	NA [32,16; NA]	0,43 [0,35; 0,54] p<0,0001	<0,0001
	VMP	223/356 (62,6 %)	19,12 [17,91; 20,37]		

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).

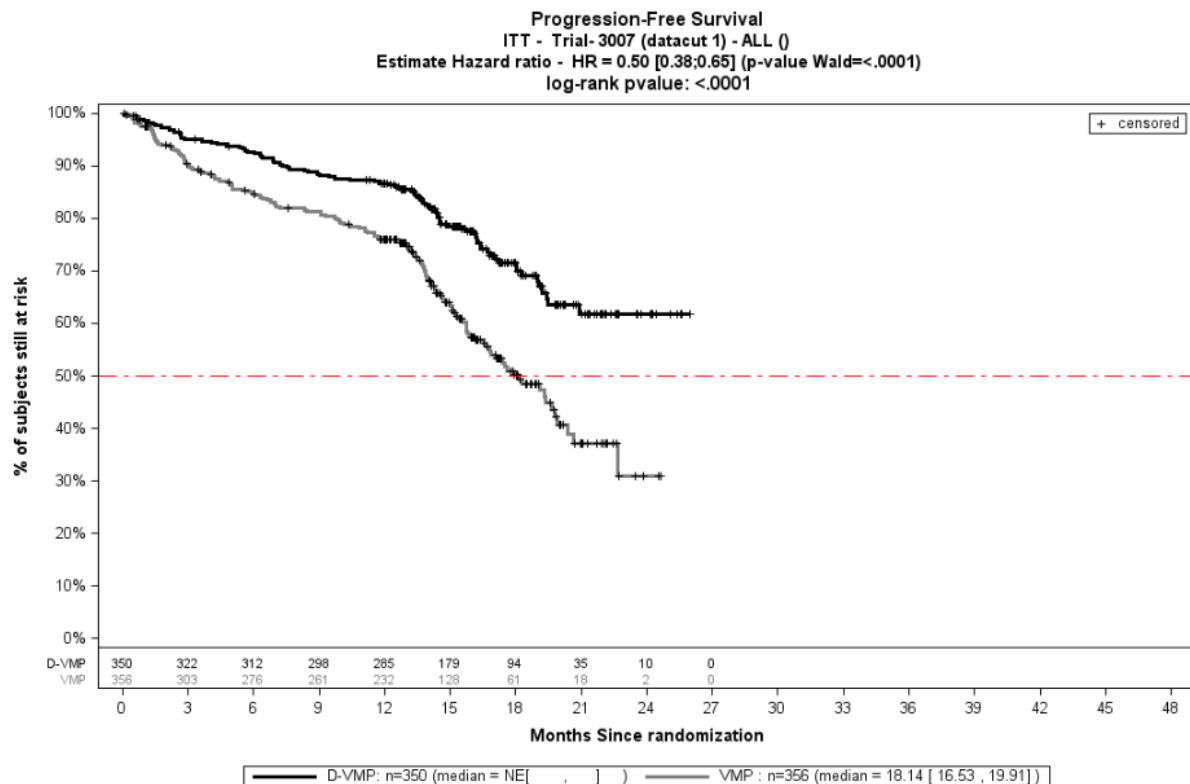
Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison.

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3007, Tabelle 14 (45); Bericht zum 3. Datenschnitt 54767414MMY3007, Tabelle TEFPS01_ASH (54); Janssen Zusatzanalysen (73).

Zum 1. Datenschnitt ist im D-VMP-Arm bei 88 Studienteilnehmern (25,1 %) ein Ereignis für den Endpunkt PFS zu beobachten. Im VMP-Arm tritt bei 143 Studienteilnehmern (40,2 %) ein Ereignis auf. Das mediane PFS wird zu diesem Datenschnitt im D-VMP-Arm nicht erreicht und beträgt im VMP-Arm 18,14 Monate (95 %-KI: [16,53; 19,91]). Für den Vergleich zwischen dem D-VMP- und dem VMP-Arm ergibt sich ein Hazard Ratio von 0,50 (95 %-KI: [0,38; 0,65], p<0,0001). Durch das D-VMP-Regime verringert sich somit das Risiko für eine Krankheitsprogression bzw. den Tod statistisch signifikant um 50 % im Vergleich zum VMP-Regime.

Zum 3. Datenschnitt ist im D-VMP-Arm bei 134 Studienteilnehmern (38,3 %) ein Ereignis für den Endpunkt *PFS* zu beobachten. Im VMP-Arm tritt bei 223 Studienteilnehmern (62,6 %) ein Ereignis auf. Das mediane *PFS* wird zu diesem Datenschnitt im D-VMP-Arm nicht erreicht und beträgt im VMP-Arm 19,12 Monate (95 %-KI: [17,91; 20,37]). Für den Vergleich zwischen dem D-VMP- und dem VMP-Arm ergibt sich ein Hazard Ratio von 0,43 (95 %-KI: [0,35; 0,54], $p < 0,0001$). Durch das D-VMP-Regime verringert sich somit das Risiko für eine Krankheitsprogression bzw. den Tod statistisch signifikant um 57 % im Vergleich zum VMP-Regime.

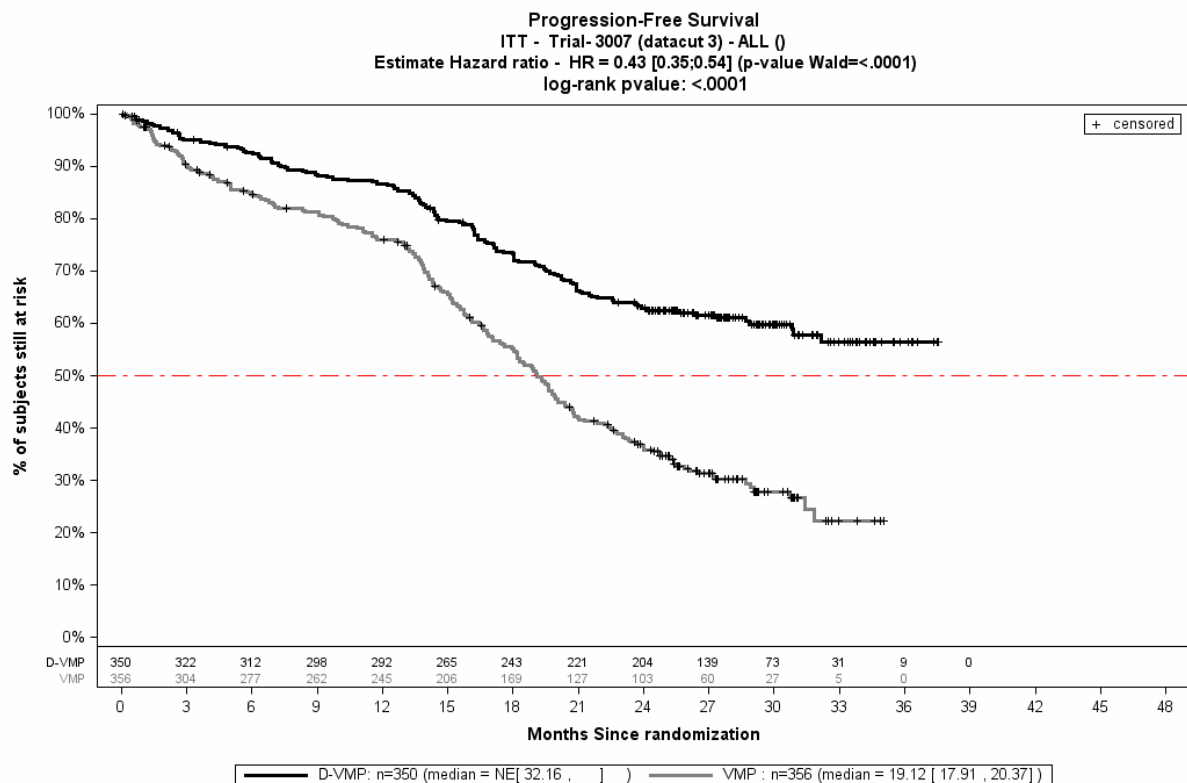
Die Abbildung 4-15 und die Abbildung 4-16 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PFS* für die ITT-Population für den 1. und den 3. Datenschnitt. Der statistisch signifikante Vorteil von D-VMP in Bezug auf das *PFS* wird sowohl zum 1. als auch zum 3. Datenschnitt in der Kaplan-Meier-Kurve deutlich.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht erreicht; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3007, Abbildung 5 (45); Janssen Zusatzanalysen (73)

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für *PFS*, 1. Datenschnitt, ITT-Population, Erhebung mittels validiertem computergeschützten Algorithmus, stratifizierte Analyse



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht erreicht; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison

Quelle: Bericht zum 3. Datenschnitt 54767414MMY3007, Abbildung GEFPPS01_ASH (54); Janssen Zusatzanalysen (73)

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für PFS, 3. Datenschnitt, ITT-Population, Erhebung mittels validiertem computergeschützten Algorithmus, stratifizierte Analyse

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.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (ALCYONE) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.

4.3.1.3.1.3 Morbidität – Zeit bis zur Krankheitsprogression – RCT

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Morbidität – Zeit bis zur Krankheitsprogression

Studie	Operationalisierung
ALCYONE	Die Zeit bis zur Krankheitsprogression ist definiert als Zeitspanne von Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Nachweis einer Krankheitsprogression oder Tod durch Krankheitsprogression, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten Computeralgorithmus gemäß den IMWG-Kriterien (25-27). Eine Krankheitsprogression liegt vor, wenn eines oder mehrere der folgenden IMWG-Kriterien zutreffen: • Zunahme des Serum-M-Proteins um ≥ 25 % und absoluter Anstieg des Serum-M-Proteins um $\geq 0,5$ g/dl • Zunahme des Urin-M-Proteins um ≥ 25 % und absoluter Anstieg des Urin-M-Proteins um ≥ 200 mg/24 h • Nur bei Patienten ohne messbares M-Protein im Serum und im Urin: Zunahme um ≥ 25 % in der Differenz der Konzentration von beteiligten und nicht-beteiligten FLC und absoluter Anstieg um > 10 mg/dl) • Nur bei Patienten ohne messbares M-Protein im Serum und im Urin sowie ohne messbare Erkrankung durch beteiligte und nicht-beteiligte FLC: Zunahme des Knochenmark-Plasmazell-Anteils um ≥ 25 % und absoluter Anstieg um ≥ 10 % • Anstieg in der Größe existierender Knochenläsionen oder Weichteilmanifestationen • Entwicklung neuer Knochenläsionen oder Weichteilmanifestationen • Entwicklung einer Hyperkalzämie (korrigiertes Serum-Calcium: $> 2,65$ mmol/l oder $> 11,5$ mg/dl, die ausschließlich den Plasmazellen der proliferativen Erkrankung zugeschrieben werden kann Ein Rückfall ausgehend von einer CR bei positiver Immunfixation oder Spuren von M-Protein ($< 0,5$ g/dl) stellt keine Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien dar. Studienteilnehmer, die ohne eine eingetretene Krankheitsprogression eine nachfolgende Myelomtherapie beginnen, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung vor Beginn der nachfolgenden Myelomtherapie zensiert. Studienteilnehmer, die ihre Einverständniserklärung vor Eintritt einer Krankheitsprogression zurückziehen, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert. Studienteilnehmer, die in der Nachbeobachtung nicht mehr erfasst werden („lost-to-follow up“) oder ohne Krankheitsprogression versterben, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert. Studienteilnehmer, die nicht progredient sind und zum Zeitpunkt der Analyse noch leben, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert. Studienteilnehmer ohne weitere Untersuchung nach der Erstuntersuchung werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte dargestellt: 1. Datenschnitt: 12.06.2017 3. Datenschnitt: 12.06.2018
Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); dl: Deziliter; FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); g: Gramm; h: Stunde; IMWG: International Myeloma Working Group; l: Liter; M-Protein: Monoklonales Protein; mg: Milligramm; mmol: Millimol.	

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 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Zeit bis zur Krankheitsprogression 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
ALCYONE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie ALCYONE auf Studienebene ist niedrig. Die Feststellung der Krankheitsprogression erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (25-27) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Der Eintritt des Todes durch Krankheitsprogression ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zur Krankheitsprogression* ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Zeit bis zur Krankheitsprogression für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Morbidität – Zeit bis zur Krankheitsprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert ^b	Log-rank p-Wert ^c
1. Datenschnitt (12.06.2017)					
ALCYONE	D-VMP	63/350 (18,0 %)	NA [NA; NA]	0,41 [0,30; 0,56] p<0,0001	<0,0001
	VMP	120/356 (33,7 %)	19,35 [17,38; 22,67]		
3. Datenschnitt (12.06.2018)					
ALCYONE	D-VMP	104/350 (29,7 %)	NA [NA; NA]	0,37 [0,29; 0,47] p<0,0001	<0,0001
	VMP	195/356 (54,8 %)	19,81 [18,53; 21,88]		

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison.

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3007, Tabelle TEFTTP01 (45); Bericht zum 3. Datenschnitt 54767414MMY3007, Tabelle TEFTTP01_ASH (54); Janssen Zusatzanalysen (73).

Zum 1. Datenschnitt wird im D-VMP-Arm bei 63 Studienteilnehmern eine Krankheitsprogression (18,0 %) festgestellt, während im VMP-Arm 120 Studienteilnehmer eine Krankheitsprogression erleiden (33,7 %). Die mediane *Zeit bis zur Krankheitsprogression* wird im D-VMP-Arm nicht erreicht, im VMP-Arm beträgt sie 19,35 Monate (95 %-KI: [17,38; 22,67]). Der Vergleich beider Therapiearme ergibt ein Hazard Ratio von 0,41 (95 %-KI: [0,30; 0,56]). Dementsprechend verringert sich durch das D-VMP-Regime das Risiko für eine Krankheitsprogression um 59 % im Vergleich zu dem VMP-Regime. Dieser Unterschied zwischen den beiden Therapieregimen ist statistisch signifikant (p<0,0001).

Zum 3. Datenschnitt wird im D-VMP-Arm bei 104 Studienteilnehmern eine Krankheitsprogression (29,7 %) festgestellt, während im VMP-Arm 195 Studienteilnehmer eine Krankheitsprogression erleiden (54,8 %). Die mediane *Zeit bis zur Krankheitsprogression* wird im D-VMP-Arm nicht erreicht, im VMP-Arm beträgt sie 19,81 Monate (95 %-KI: [18,53; 21,88]). Der Vergleich beider Therapiearme ergibt ein Hazard Ratio von 0,37 (95 %-KI: [0,29; 0,47]). Dementsprechend verringert sich durch das D-VMP-Regime das Risiko für eine Krankheitsprogression um 63 % im Vergleich zu dem VMP-Regime. Dieser Unterschied zwischen den beiden Therapieregimen ist statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den 1. und 3. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da der Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

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.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (ALCYONE) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.

4.3.1.3.1.4 Morbidität – Ansprechen – RCT

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

4.3.1.3.1.4.1 Morbidität – Ansprechrates – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von Morbidität – Ansprechrates

Studie	Operationalisierung
ALCYONE	Die Gesamtansprechrates ORR ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation aber vor Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie ein partielles Ansprechen oder besser erreicht haben (Gesamtansprechrates: $ORR = \geq PR = sCR + CR + VGPR + PR$). Die Bestimmung des Ansprechens erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten Computeralgorithmus gemäß den IMWG-Kriterien (25-27). Die IMWG-Kriterien werden auch für die Kategorisierung des Ansprechens zugrunde gelegt:

Studie	Operationalisierung
	• sCR (stringentes komplettes Ansprechen) - o negative Immunfixation im Serum oder im Urin und - o Verschwinden jeglicher Weichteilmanifestationen und - o <5 % Plasmazellen im Knochenmark und - o normales FLC-Verhältnis (Verhältnis freier Leichtketten im Serum) und - o Abwesenheit von klonalen Plasmazellen (Nachweise durch Immunhistochemie, Immunfluoreszenz oder zwei- bis vier-farbiger Durchflusszytometrie) • CR (komplettes Ansprechen) - o negative Immunfixation im Serum oder im Urin und - o Verschwinden jeglicher Weichteilmanifestationen und - o <5 % Plasmazellen im Knochenmark • VGPR (sehr gutes partielles Ansprechen) - o M-Protein in Serum und Urin mittels Immunfixation aber nicht durch Elektrophorese nachweisbar oder - o ≥ 90 % Reduktion des M-Proteins im Serum und im Urin (<100 mg/24 h) • PR (partielles Ansprechen) - o ≥ 50 % Reduktion des M-Proteins im Serum und im Urin um ≥ 90 % in 24 h oder auf <200 mg/24 h erforderlich - o falls kein M-Protein im Serum und im Urin messbar ist, ist anstelle des M-Proteins eine Reduktion des Unterschieds zwischen beteiligten und unbeteiligten FLC um ≥ 50 % erforderlich - o falls kein M-Protein im Serum und im Urin messbar und auch der FLC Assay im Serum nicht messbar ist, ist anstelle des M-Proteins eine Reduktion der Plasmazellen im Knochenmark ≥ 50 % erforderlich - o Reduktion der Weichteilmanifestationen ≥ 50 % (falls zu Beginn Weichteilmanifestationen vorhanden sind) Weiterhin wird der Anteil der Studienteilnehmer bestimmt, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation aber vor Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie • ein sehr gutes partielles Ansprechen oder besser ($\geq \text{VGPR} = \text{sCR} + \text{CR} + \text{VGPR}$) • ein komplettes Ansprechen oder besser ($\geq \text{CR} = \text{sCR} + \text{CR}$) erreicht haben. Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte dargestellt: 1. Datenschnitt: 12.06.2017 3. Datenschnitt: 12.06.2018 Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); h: Stunde; IMWG: International Myeloma Working Group; M-Protein: Monoklonales Protein; mg: Milligramm; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response).

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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Ansprechrate 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
ALCYONE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie ALCYONE auf Studienebene ist niedrig. Die Feststellung und Kategorisierung des Ansprechens erfolgen anhand eines auf den IMWG-Kriterien (25-27) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Ansprechrate* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Ansprechrate* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Ansprechrate* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Ansprechrate* ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Ansprechrate* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Morbidität – Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALCYONE	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten n/N (%)	Patienten n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a	RD [95 %-KI] p-Wert ^a
1. Datenschnitt (12.06.2017)					
Analyse-Population: Population mit bewertbarem Ansprechen					
sCR	63/337 (18,7 %)	25/341 (7,3 %)	2,88 [1,76; 4,72] p<0,0001	2,55 [1,64; 3,96] p<0,0001	11,40 % [6,30 %; 16,40 %] p<0,0001
CR	86/337 (25,5 %)	62/341 (18,2 %)	1,59 [1,09; 2,30] p=0,0191	1,43 [1,07; 1,90] p=0,0150	7,70 % [1,50 %; 13,80 %] p=0,0144
VGPR	100/337 (29,7 %)	90/341 (26,4 %)	1,17 [0,84; 1,64] p=0,4057	1,12 [0,88; 1,43] p=0,3596	3,20 % [-3,60 %; 9,90 %] p=0,3563
PR	69/337 (20,5 %)	86/341 (25,2 %)	0,76 [0,53; 1,08] p=0,1531	0,81 [0,61; 1,07] p=0,1289	-4,90 % [-11,20 %; 1,40 %] p=0,1274
≥CR	149/337 (44,2 %)	87/341 (25,5 %)	2,38 [1,71; 3,30] p<0,0001	1,75 [1,41; 2,17] p<0,0001	19,00 % [12,00 %; 26,00 %] p<0,0001
≥VGPR	249/337 (73,9 %)	177/341 (51,9 %)	2,65 [1,92; 3,67] p<0,0001	1,43 [1,27; 1,61] p<0,0001	22,20 % [15,10 %; 29,30 %] p<0,0001
ORR (≥PR)	318/337 (94,4 %)	263/341 (77,1 %)	5,07 [2,98; 8,62] p<0,0001	1,22 [1,15; 1,30] p<0,0001	17,30 % [12,20 %; 22,40 %] p<0,0001
Analyse-Population: ITT-Population					
sCR	63/350 (18,0 %)	25/356 (7,0 %)	2,89 [1,77; 4,72] p<0,0001	2,57 [1,66; 4,00] p<0,0001	11,00 % [6,20 %; 15,90 %] p<0,0001
CR	86/350 (24,6 %)	62/356 (17,4 %)	1,55 [1,07; 2,25] p=0,0248	1,41 [1,05; 1,88] p=0,0197	7,10 % [1,20 %; 13,00 %] p=0,0190
VGPR	100/350 (28,6 %)	90/356 (25,3 %)	1,19 [0,85; 1,65] p=0,3605	1,13 [0,89; 1,45] p=0,3181	3,30 % [-3,20 %; 9,90 %] p=0,3159
PR	69/350 (19,7 %)	86/356 (24,2 %)	0,77 [0,54; 1,10] p=0,1752	0,81 [0,61; 1,08] p=0,1484	-4,50 % [-10,60 %; 1,60 %] p=0,1466

ALCYONE	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten n/N (%)	Patienten n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a	RD [95 %-KI] p-Wert ^a
≥CR	149/350 (42,6 %)	87/356 (24,4 %)	2,31 [1,67; 3,20] p<0,0001	1,74 [1,40; 2,17] p<0,0001	18,10 % [11,30 %; 24,90 %] p<0,0001
≥VGPR	249/350 (71,1 %)	177/356 (49,7 %)	2,50 [1,83; 3,41] p<0,0001	1,43 [1,27; 1,62] p<0,0001	21,50 % [14,40 %; 28,50 %] p<0,0001
ORR (≥PR)	318/350 (90,9 %)	263/356 (73,9 %)	3,55 [2,30; 5,49] p<0,0001	1,23 [1,15; 1,32] p<0,0001	17,00 % [11,50 %; 22,40 %] p<0,0001
3. Datenschnitt (12.06.2018)					
Analyse-Population: Population mit bewertbarem Ansprechen					
sCR	78/337 (23,1 %)	27/341 (7,9 %)	3,46 [2,17; 5,54] p<0,0001	2,93 [1,94; 4,43] p<0,0001	15,3 % [9,9 %; 20,6 %] p<0,0001
CR	80/337 (23,7 %)	63/341 (18,5 %)	1,41 [0,97; 2,05] p=0,0900	1,30 [0,97; 1,74] p=0,0737	5,6 % [-0,5 %; 11,6 %] p=0,0722
VGPR	97/337 (28,8 %)	87/341 (25,5 %)	1,17 [0,83; 1,65] p=0,4079	1,12 [0,88; 1,44] p=0,3613	3,1 % [-3,6 %; 9,8 %] p=0,3581
PR	63/337 (18,7 %)	86/341 (25,2 %)	0,68 [0,47; 0,98] p=0,0461	0,74 [0,55; 0,98] p=0,0372	-6,7 % [-12,9 %; -0,4 %] p=0,0361
≥CR	158/337 (46,9 %)	90/341 (26,4 %)	2,52 [1,82; 3,48] p<0,0001	1,79 [1,45; 2,21] p<0,0001	20,8 % [13,8%; 27,9%] p<0,0001
≥VGPR	255/337 (75,7 %)	177/341 (51,9 %)	2,91 [2,10; 4,05] p<0,0001	1,46 [1,30; 1,65] p<0,0001	24,0 % [17,0 %; 31,0 %] p<0,0001
ORR (≥PR)	318/337 (94,4 %)	263/341 (77,1 %)	5,07 [2,98; 8,62] p<0,0001	1,22 [1,15; 1,30] p<0,0001	17,3 % [12,2 %; 22,4 %] p<0,0001
Analyse-Population: ITT-Population					
sCR	78/350 (22,3 %)	27/356 (7,6 %)	3,46 [2,17; 5,52] p<0,0001	2,95 [1,95; 4,47] p<0,0001	14,8 % [9,6 %; 19,9 %] p<0,0001
CR	80/350 (22,9 %)	63/356 (17,7 %)	1,38 [0,95; 2,01] p=0,1083	1,29 [0,96; 1,73] p=0,0894	5,1 % [-0,8 %; 11,0 %] p=0,0879
VGPR	97/350 (27,7 %)	87/356 (24,4 %)	1,19 [0,85; 1,66] p=0,3627	1,14 [0,88; 1,46] p=0,3198	3,3 % [-3,2 %; 9,8 %] p=0,3178

ALCYONE	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten n/N (%)	Patienten n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a	RD [95 %-KI] p-Wert ^a
PR	63/350 (18,0 %)	86/356 (24,2 %)	0,69 [0,48; 0,99] p=0,0545	0,74 [0,56; 0,99] p=0,0443	-6,2 % [-12,2 %; -0,2 %] p=0,0429
≥CR	158/350 (45,1 %)	90/356 (25,3 %)	2,45 [1,78; 3,37] p<0,0001	1,79 [1,44; 2,21] p<0,0001	19,9 % [13,0 %; 26,7 %] p<0,0001
≥VGPR	255/350 (72,9 %)	177/356 (49,7 %)	2,71 [1,98; 3,71] p<0,0001	1,47 [1,30; 1,66] p<0,0001	23,2 % [16,2 %; 30,2 %] p<0,0001
ORR (≥PR)	318/350 (90,9 %)	263/356 (73,9 %)	3,55 [2,30; 5,49] p<0,0001	1,23 [1,15; 1,32] p<0,0001	17,0 % [11,5 %; 22,4 %] p<0,0001
a: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein OR>1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison. Quelle: Studienbericht 54767414MMY3007, Tabelle TEFRESP01 und Tabelle 16 (45); Bericht zum 3. Datenschnitt 54767414MMY3007, Tabelle TEFRESP01A_ASH (54); Janssen Zusatzanalysen (73).					

Zum 1. Datenschnitt zeigt sich bei Erhebung des Ansprechens mithilfe eines validierten computergestützten Algorithmus in der Population mit bewertbarem Ansprechen für die D-VMP-Therapie im Vergleich zu der VMP-Therapie ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der D-VMP-Therapie in Bezug auf die *Gesamtansprechrate* (OR=5,07; 95 %-KI: [2,98; 8,62]; p<0,0001). Für die Auswertungen in Bezug auf das sCR, CR, ≥CR und das Ansprechen ≥VGPR ergeben sich ebenfalls statistisch signifikante Vorteile zugunsten der D-VMP-Behandlung im Vergleich zu der VMP-Behandlung (sCR: OR=2,88; 95 %-KI: [1,76; 4,72]; p<0,0001; CR: OR=1,59; 95 %-KI: [1,09; 2,30]; p=0,0191; ≥CR: OR=2,38; 95 %-KI: [1,71; 3,30]; p<0,0001; ≥VGPR: OR=2,65; 95 %-KI: [1,92; 3,67]; p<0,0001).

Die Ergebnisse der Auswertung des mithilfe eines validierten computergestützten Algorithmus erhobenen Ansprechens in der ITT-Population zum 1. Datenschnitt sind vollständig konsistent mit den zuvor dargelegten Analyseergebnissen in der Population mit bewertbarem Ansprechen zum 1. Datenschnitt.

Zum 3. Datenschnitt bleibt der statistisch signifikante Vorteil in Bezug auf das mittels eines validierten computergestützten Algorithmus erhobene Ansprechen in der Population mit bewertbarem Ansprechen zugunsten der Therapie mit Daratumumab bestehen. Während sich die *Gesamtansprechrate* zum 3. Datenschnitt in beiden Armen nicht verändert und daher die gleichen Effektmaße zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab wie zum 1. Datenschnitt festzustellen sind (OR=5,07; 95 %-KI: [2,98; 8,62]; $p<0,0001$), lassen sich leichte Verschiebungen hin zu tiefer gehendem Ansprechen in beiden Armen verzeichnen. Dabei bleibt der statistische signifikante Vorteil zugunsten der D-VMP-Behandlung im Vergleich zur VMP-Behandlung jeweils bestehen (sCR: OR=3,46; 95 %-KI: [2,17; 5,54]; $p<0,0001$; CR: OR=1,41; 95 %-KI: [0,97; 2,05]; $p=0,0900$; $\geq$ CR: OR=2,52; 95 %-KI: [1,82; 3,48]; $p<0,0001$; $\geq$ VGPR: OR=2,91; 95 %-KI: [2,10; 4,05]; $p<0,0001$).

Die Ergebnisse der Auswertung des mithilfe eines validierten computergestützten Algorithmus erhobenen Ansprechens in der ITT-Population zum 3. Datenschnitt sind vollständig konsistent mit den zuvor dargelegten Analyseergebnissen in der Population mit bewertbarem Ansprechen zum 3. Datenschnitt.

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.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (ALCYONE) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.

4.3.1.3.1.4.2 Morbidität – Zeit bis zum ersten Ansprechen – RCT

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von Morbidität – Zeit bis zum ersten Ansprechen

Studie	Operationalisierung
ALCYONE	Die Zeit bis zum ersten Ansprechen ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Evaluation, in der ein Studienteilnehmer alle Kriterien für ein partielles Ansprechen oder besser erfüllt hat. Die Bestimmung des Ansprechens erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten Computeralgorithmus gemäß den IMWG-Kriterien (25-27). Die IMWG-Kriterien werden auch für die Kategorisierung des Ansprechens zugrunde gelegt. Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte dargestellt: 1. Datenschnitt: 12.06.2017 3. Datenschnitt: 12.06.2018
Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); IMWG: International Myeloma Working Group; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response).	

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 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Zeit bis zum ersten Ansprechen 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
ALCYONE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie ALCYONE auf Studienebene ist niedrig. Die Feststellung und Kategorisierung des Ansprechens erfolgen anhand eines auf den IMWG-Kriterien (25-27) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* wird in verschiedenen Populationen ausgewertet. Im Studienbericht (45) befinden sich Auswertungen innerhalb der Population mit bewertbarem Ansprechen $\geq$ PR. Die Abweichung zwischen ITT-Population und Population mit bewertbarem Ansprechen $\geq$ PR beträgt für den D-VMP-Arm 9,1 % ((350-318)/350), für den VMP-Arm 26,1 % ((356-263)/356). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-E tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Es liegen jedoch zusätzlich in den Zusatzanalysen Auswertungen in der Population mit bewertbarem Ansprechen als auch in der ITT-Population vor (73). Letztere umfasst sämtliche randomisierten Studienteilnehmer. In der Population mit bewertbarem Ansprechen beträgt die Abweichung zur ITT-Population für den D-VMP-Arm 3,7 % ((350-337)/350), für den VMP-Arm 4,2 % ((356-341)/356). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population nicht. In der ITT-Population ist das ITT-Prinzip per Definition erfüllt. Somit gilt sowohl für die Auswertungen innerhalb der Population mit bewertbarem Ansprechen als auch für Auswertungen innerhalb der ITT-Population gemäß den Hinweisen in Anhang 4-F das ITT-Prinzip für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* als adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zum ersten Ansprechen* ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Zeit bis zum ersten Ansprechen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Morbidität – Zeit bis zum ersten Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALCYONE	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert ^a	Log-rank p-Wert ^b
1. Datenschnitt (12.06.2017)					
Analyse-Population: Population mit bewertbarem Ansprechen					
Zeit bis zum ersten Ansprechen (≥PR)	D-VMP	318/337 (94,4 %)	0,82 [0,79; 0,82]	1,79 [1,51; 2,11] p<0,0001	<0,0001
	VMP	263/341 (77,1 %)	1,41 [1,08; 1,48]		
Analyse-Population: ITT-Population					
Zeit bis zum ersten Ansprechen (≥PR)	D-VMP	318/350 (90,9 %)	0,82 [0,79; 0,82]	1,79 [1,51; 2,12] p<0,0001	<0,0001
	VMP	263/356 (73,9 %)	1,41 [1,08; 1,48]		
3. Datenschnitt (12.06.2018)					
Analyse-Population: Population mit bewertbarem Ansprechen					
Zeit bis zum ersten Ansprechen (≥PR)	D-VMP	318/337 (94,4 %)	0,82 [0,79; 0,82]	1,79 [1,51; 2,11] p<0,0001	<0,0001
	VMP	263/341 (77,1 %)	1,41 [1,08; 1,48]		
Analyse-Population: ITT-Population					
Zeit bis zum ersten Ansprechen (≥PR)	D-VMP	318/350 (90,9 %)	0,82 [0,79; 0,82]	1,79 [1,51; 2,12] p<0,0001	<0,0001
	VMP	263/356 (73,9 %)	1,41 [1,08; 1,48]		

a: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.

b: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison.

Quelle: 54767414MMY3007, Tabelle 21 (45); Bericht zum 3. Datenschnitt 54767414MMY3007, Tabelle TEFTTR02_ASH (54); Janssen Zusatzanalysen (73).

Zum 1. Datenschnitt beträgt die mediane *Zeit bis zum ersten Ansprechen* für die Population mit bewertbarem Ansprechen im D-VMP-Arm 0,82 Monate, im VMP-Arm hingegen 1,41 Monate. Dieser Unterschied zwischen den Therapiearmen spiegelt sich in einem statistisch signifikanten Hazard Ratio wider (HR=1,79; 95 %-KI: [1,51; 2,11], p<0,0001).

Die Ergebnisse der Analyse der ITT-Population decken sich mit denen der Population mit bewertbarem Ansprechen.

Zum 3. Datenschnitt verändert sich sowohl die mediane *Zeit bis zum ersten Ansprechen* als auch der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Therapiearmen nicht. Der Vorteil zugunsten des D-VMP-Armes bleibt somit bestehen. Die Ergebnisse der Analyse der ITT-Population decken sich mit denen der Population mit bewertbarem Ansprechen.

Die zu den Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den 1. und 3. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da der Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

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.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (ALCYONE) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.

4.3.1.3.1.4.3 Morbidität – Dauer des Ansprechens – RCT

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Morbidität – Dauer des Ansprechens

Studie	Operationalisierung
ALCYONE	Die Dauer des Ansprechens ist für Studienteilnehmer mit bestätigtem Ansprechen (PR oder besser) definiert als Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Dokumentation des Ansprechens und dem Datum der ersten Dokumentation der Krankheitsprogression bzw. dem Datum des Todes infolge von Krankheitsprogression, je nachdem, was früher eintritt. Die Bestimmung des Ansprechens (PR oder besser) und der Krankheitsprogression erfolgt mittels eines in einer früheren Studie zu Daratumumab von einem unabhängigen Prüfkomitee validierten Computeralgorithmus gemäß den IMWG-Kriterien (25-27). Die IMWG-Kriterien werden auch für die Kategorisierung des Ansprechens zugrunde gelegt. Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte dargestellt: 1. Datenschnitt: 12.06.2017 3. Datenschnitt: 12.06.2018
Abkürzungen: IMWG: International Myeloma Working Group; PR: partielles Ansprechen (Partial Response).	

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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Dauer des Ansprechens 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
ALCYONE	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie ALCYONE auf Studienebene ist niedrig. Die Feststellung und Kategorisierung des Ansprechens und der Krankheitsprogression erfolgen anhand eines auf den IMWG-Kriterien (25-27) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* wird in der Population mit bewertbarem Ansprechen $\geq$ PR ausgewertet. Die Abweichung zwischen ITT-Population und Population mit bewertbarem Ansprechen $\geq$ PR beträgt für den D-VMP-Arm 9,1 % ((350-318)/350), für den VMP-Arm 26,1 % ((356-263)/356). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Daher wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* nicht adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Dauer des Ansprechens* ist aufgrund des nicht erfüllten ITT-Prinzips als hoch anzusehen. Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* ist daher mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Dauer des Ansprechens für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Morbidität – Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert ^b	Log-rank p-Wert ^c
1. Datenschnitt (12.06.2017)					
ALCYONE	D-VMP	56/318 (17,6 %)	NA [NA; NA]	0,53 [0,37; 0,75] p=0,0004	0,0003
	VMP	71/263 (27,0 %)	21,29 [18,43; NA]		
3. Datenschnitt (12.06.2018)					
ALCYONE	D-VMP	97/318 (30,5 %)	NA [NA; NA]	0,43 [0,33; 0,56] p<0,0001	<0,0001
	VMP	141/263 (53,6 %)	21,09 [18,50; 24,48]		

a: Analyse-Population: Population mit bewertbarem Ansprechen $\geq$ PR.

b: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. $\geq$ 75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. $\geq$ 75 Jahre).

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison.

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3007, Tabelle 22 (45); Bericht zum 3. Datenschnitt 54767414MMY3007, Tabelle TEFDOR01_ASH (54); Janssen Zusatzanalysen (73).

Zum 1. Datenschnitt zeigt die Analyse der *Dauer des Ansprechens* in der Population mit bewertbarem Ansprechen $\geq$ PR, dass die mediane *Dauer des Ansprechens* im D-VMP-Arm noch nicht erreicht ist. Das bedeutet, dass zu diesem Datenschnitt mehr als die Hälfte der Patienten ein noch immer andauerndes Ansprechen aufweist. Im VMP-Arm ist die mediane *Dauer des Ansprechens* bereits erreicht und beträgt 21,29 Monate.

Dieser Unterschied zugunsten der D-VMP-Therapie ist statistisch signifikant (HR=0,53; 95 %-KI: [0,37; 0,75], p=0,0004).

Zum 3. Datenschnitt zeigt die Analyse der *Dauer des Ansprechens* in der Population mit bewertbarem Ansprechen $\geq$ PR, dass die mediane *Dauer des Ansprechens* im D-VMP-Arm noch immer nicht erreicht ist. Das bedeutet, dass zu diesem Datenschnitt mehr als die Hälfte der Patienten ein noch immer andauerndes Ansprechen aufweist. Im VMP-Arm beträgt die mediane *Dauer des Ansprechens* 21,09 Monate.

Dieser Unterschied zugunsten der D-VMP-Therapie ist statistisch signifikant (HR=0,43; 95 %-KI: [0,33; 0,56], p<0,0001).

Die zu Ereigniszeitanalysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den 1. und 3. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da dieser Endpunkt nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

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.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (ALCYONE) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.

4.3.1.3.1.5 Morbidität – Minimale Resterkrankung (MRD)-Negativität – RCT

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung von Morbidität – MRD-Negativität

Studie	Operationalisierung
ALCYONE	Die MRD-Negativität ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer ohne Nachweis einer minimalen Resterkrankung (negativer MRD-Status) zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen der Randomisierung und vor Eintreten der Krankheitsprogression oder der nachfolgenden Myelomtherapie. Als Schwellenwerte dienen 10^{-4}, 10^{-5} und 10^{-6} Zellen. MRD-positiv werden Studienteilnehmer definiert, bei denen alle getesteten Proben MRD-positiv oder mehrdeutig waren. Studienteilnehmer mit fehlendem oder nicht evaluierbarem MRD-Status werden als MRD-positiv eingestuft. Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt: 1. Datenschnitt: 12.06.2017
Abkürzungen: MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease).	

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

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – MRD-Negativität 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
ALCYONE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie ALCYONE auf Studienebene ist niedrig. Die erhobenen Daten werden im Labor ausgewertet, sodass der Endpunkterheber als verblindet gelten kann. Demzufolge kann der Endpunkt *MRD-Negativität* als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt *MRD-Negativität* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *MRD-Negativität* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *MRD-Negativität* ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *MRD-Negativität* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Morbidität – MRD-Negativität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALCYONE	D-VMP	VMP	D-VMP vs. VMP		
	Patienten n/N ^a (%)	Patienten n/N ^a (%)	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
1. Datenschnitt (12.06.2017)					
MRD-Negativität (Schwellenwert 10 ⁻⁴)	120/350 (34,3 %)	42/356 (11,8 %)	3,98 [2,68; 5,91] p<0,0001	2,92 [2,12; 4,01] p<0,0001	22,50 % [16,60 %; 28,50 %] p<0,0001
MRD-Negativität (Schwellenwert 10 ⁻⁵)	78/350 (22,3 %)	22/356 (6,2 %)	4,36 [2,64; 7,21] p<0,0001	3,62 [2,30; 5,68] p<0,0001	16,10 % [11,10 %; 21,10 %] p<0,0001
MRD-Negativität (Schwellenwert 10 ⁻⁶)	17/350 (4,9 %)	2/356 (0,6 %)	9,60 [2,16; 42,73] p=0,0005	8,67 [2,03; 37,08] p=0,0004	4,30 % [1,90 %; 6,70 %] p=0,0004
a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein OR>1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison. Quelle: Studienbericht 54767414MMY3007, Tabelle 19 und Tabelle TBMKMRD02 (45); Janssen Zusatzanalysen (73).					

Zum 1. Datenschnitt erreichen eine *MRD-Negativität* bei einem Schwellenwert von 10⁻⁴ im D-VMP-Arm 120 Patienten (34,3 %), im VMP-Arm sind es lediglich 42 Patienten (11,8 %). Wird der Schwellenwert auf 10⁻⁵ herabgesetzt, erreichen im D-VMP-Arm 78 Patienten (22,3 %) und im VMP-Arm lediglich 22 Patienten (6,2 %) eine *MRD-Negativität*. Bei einem Schwellenwert von 10⁻⁶ sind es im D-VMP-Arm noch 17 Patienten (4,9 %) und im VMP-Arm lediglich zwei Patienten (0,6 %). Für alle Schwellenwerte sind die Unterschiede zwischen den Therapiearmen stets statistisch signifikant (10⁻⁴: OR=3,98; 95 %-KI: [2,68; 5,91]; p<0,0001; 10⁻⁵: OR=4,36; 95 %-KI: [2,64; 7,21]; p<0,0001; 10⁻⁶: OR=9,60; 95 %-KI: [2,16; 42,73]; p=0,0005).

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.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (ALCYONE) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.

4.3.1.3.1.6 Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie – 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 Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

Studie	Operationalisierung
ALCYONE	Die Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie ist definiert als der Zeitraum zwischen Randomisierung und dem Beginn der nachfolgenden Myelomtherapie. Tod durch Krankheitsprogression ohne Start einer nachfolgenden Myelomtherapie wird als Ereignis gezählt. Patienten, die ihre Einverständniserklärung zurückziehen oder nicht mehr erfasst werden können („lost-to follow up“) oder aus einem anderen Grund als Krankheitsprogression sterben, werden zum Zeitpunkt des Todes oder des letzten bekannten Überlebenszeitpunktes zensiert. Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte dargestellt: 1. Datenschnitt: 12.06.2017 3. Datenschnitt: 12.06.2018

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 Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie 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
ALCYONE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie ALCYONE auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Den Start, zu dem ein Studienteilnehmer eine nachfolgende Myelomtherapie beginnt, leitet der behandelnde Arzt aufgrund der Krankheitsprogression des Studienteilnehmers ein. Der Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden jedoch sonstige verzerrenden Effekte identifiziert. Wie oben beschrieben, leitet der behandelnde Arzt den Start, zu dem ein Studienteilnehmer eine nachfolgende Myelomtherapie beginnt, aufgrund der Krankheitsprogression des Studienteilnehmers ein. Infolge der fehlenden Dokumentation der patientenindividuellen Entscheidungsgründe für die Einleitung der nachfolgenden Myelomtherapie ist das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* als hoch anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* ist mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm	Patienten n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert ^b	Log-rank p-Wert ^c
1. Datenschnitt (12.06.2017)					
ALCYONE	D-VMP	50/350 (14,3 %)	NA [NA; NA]	0,48 [0,34; 0,67] p<0,0001	<0,0001
	VMP	93/356 (26,1 %)	NA [21,36; NA]		
3. Datenschnitt (12.06.2018)					
ALCYONE	D-VMP	90/350 (25,7 %)	NA [NA; NA]	0,41 [0,32; 0,54] p<0,0001	<0,0001
	VMP	171/356 (48,0 %)	25,92 [23,36; 29,47]		

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).

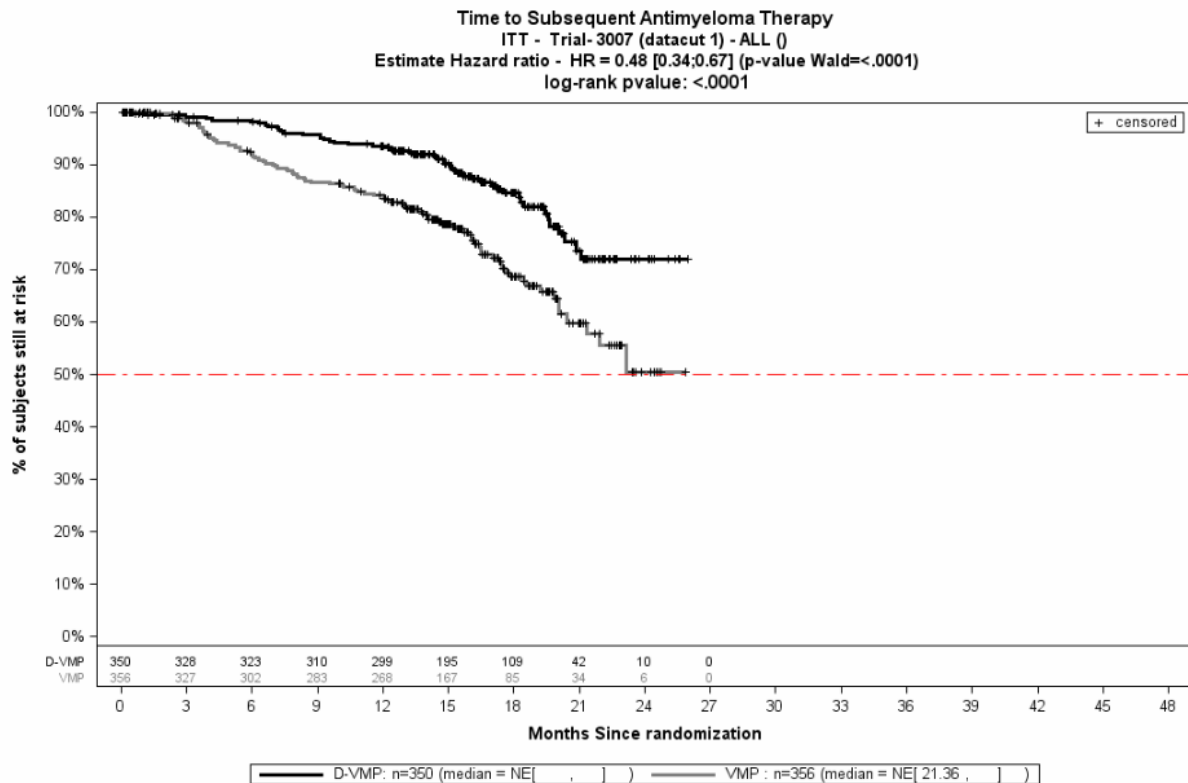
Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison.

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3007, Tabelle 23 (45); Bericht zum 3. Datenschnitt 54767414MMY3007, Tabelle TEFTTSAT01_ASH (54); Janssen Zusatzanalysen (73).

Zum 1. Datenschnitt haben im D-VMP-Arm 50 Patienten (14,3 %) eine nachfolgende Myelomtherapie begonnen. Im VMP-Arm sind es hingegen 93 Patienten (26,1 %). In beiden Armen wird die mediane *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* nicht erreicht. Das Risiko für den Bedarf einer nachfolgenden Myelomtherapie ist im D-VMP-Arm im Vergleich zum VMP-Arm um 52 % reduziert. Dieser Unterschied zwischen den Therapiearmen ist statistisch signifikant (HR=0,48; 95 %-KI: [0,34; 0,67]; p<0,0001).

Zum 3. Datenschnitt haben im D-VMP-Arm 90 Patienten (25,7 %) eine nachfolgende Myelomtherapie begonnen. Im VMP-Arm sind es hingegen 171 Patienten (48,0 %). Im D-VMP-Arm ist die mediane *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* nicht erreicht. Im VMP-Arm beträgt die mediane *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* 25,92 Monate. Das Risiko für den Bedarf einer nachfolgenden Myelomtherapie ist im D-VMP-Arm im Vergleich zum VMP-Arm um 59 % reduziert. Dieser Unterschied zwischen den Therapiearmen ist statistisch signifikant (HR=0,41; 95 %-KI: [0,32; 0,54]; p<0,0001).

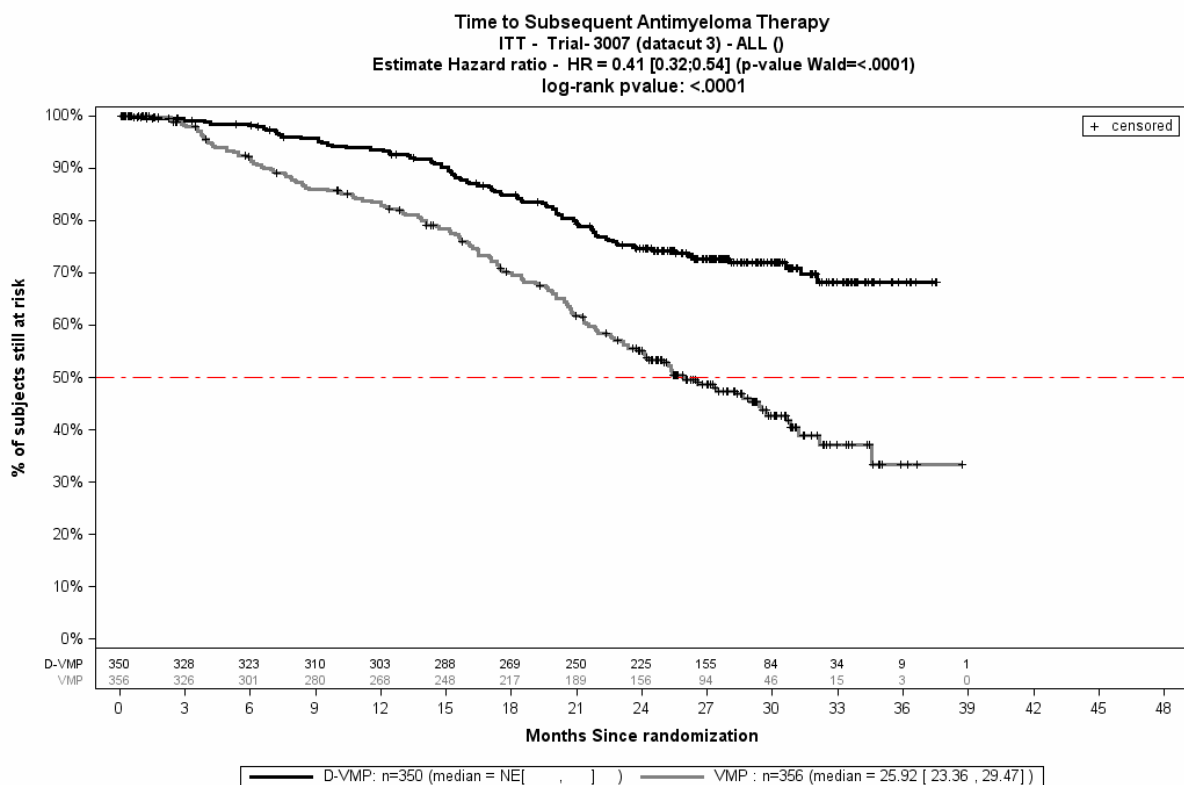
Die Abbildung 4-17 und die Abbildung 4-18 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* für die ITT-Population für den 1. und 3. Datenschnitt. Der statistisch signifikante Vorteil von D-VMP in Bezug auf die *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*- wird sowohl zum 1. als auch zum 3. Datenschnitt in der Kaplan-Meier-Kurve deutlich.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht erreicht; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3007, Abbildung GEFTTSAT01 (45); Janssen Zusatzanalysen (73)

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, 1. Datenschnitt, ITT-Population



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht erreicht; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie, 3. Datenschnitt, ITT-Population

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.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (ALCYONE) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.

4.3.1.3.1.7 Morbidität – 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 4-50: Operationalisierung von Morbidität – EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
ALCYONE	Das Instrument EQ-5D-5L ist ein generisches Messinstrument zur Messung des Gesundheitszustandes. Es ist aus zwei Komponenten zusammengesetzt, einem deskriptiven Teil bestehend aus 5 Dimensionen mit je 5 Antwortmöglichkeiten und einer visuellen Analogskala. Die Ergebnisse des deskriptiven Teils werden in diesem Dossier nicht präsentiert, da er nur populationsbezogen interpretierbar ist. Domäne EQ-5D VAS: Die EQ-5D VAS ist eine visuelle Analogskala im Standardlayout einer vertikalen Skala mit einem Wertebereich von 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand). Dabei werden die Befragten gebeten, ihren eigenen aktuellen Gesundheitszustand auf der Skala einzuschätzen. Die Änderung der Lebensqualität unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments EQ-5D-5L durch den Patienten sind: • innerhalb eines Zeitraums von 21 Tagen vor Randomisierung (zu Baseline) • anschließend im 1. Behandlungsjahr alle 12 Wochen beginnend mit Tag 1 des 1. Zyklus, ab dem 2. Behandlungsjahr alle 24 Wochen bis zum Eintritt der Krankheitsprogression • in Woche 8 und 16 nach der Krankheitsprogression innerhalb eines zweiwöchigen Zeitfensters vor bzw. nach dem gesetzten Messzeitpunkt Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur Verschlechterung und Verbesserung dargestellt. Dabei werden nur Patienten ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden ist. Patienten ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Als minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) wird ein Unterschied um ≥ 7 und ≥ 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um ≥ 7 und ≥ 10 Punkte bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um ≥ 7 und ≥ 10 Punkte operationalisiert. Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte dargestellt: 1. Datenschnitt: 12.06.2017 3. Datenschnitt: 12.06.2018
Abkürzungen: EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); VAS: Visuelle Analogskala.	

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 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – 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
ALCYONE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie ALCYONE auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der Endpunkt *EQ-5D VAS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EQ-5D VAS* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit jedoch nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EQ-5D VAS* ist deshalb als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EQ-5D VAS* ist mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Um die Aussagekraft des Endpunktes *EQ-5D VAS* weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes *EQ-5D-5L* untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Patienten. Diese sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte in Tabelle 4-52 dargestellt.

Da jedoch der Endpunkt *EQ-5D VAS* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument *EQ-5D-5L* aus der ITT-Population herausgerechnet. Diese Werte sind ebenfalls für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt für den 1. Datenschnitt in der Tabelle 4-52 und für den 3. Datenschnitt in der Tabelle 4-53 dargestellt.

Tabelle 4-52: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EQ-5D-5L für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie ALCYONE, 1. Datenschnitt

ALCYONE								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-VMP		VMP		D-VMP		VMP	
	Anzahl Patienten in der Analyse-Population (N)				Anzahl Patienten in der Analyse-Population (N)			
	350		356		350		356	
					Patienten mit einem Ausgangs- und mind. einem Verlaufswert			
					289 (82,6 %)		282 (79,2 %)	
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)
Baseline	350	315 (90,0 %)	356	325 (91,3 %)	350	315 (90,0 %)	356	325 (91,3 %)
Monat 3	326	279 (85,6 %)	324	257 (79,3 %)	337	279 (82,8 %)	341	257 (75,4 %)
Monat 6	317	247 (77,9 %)	286	215 (75,2 %)	335	247 (73,7 %)	335	215 (64,2 %)
Monat 9	300	240 (80,0 %)	258	190 (73,6 %)	330	240 (72,7 %)	332	190 (57,2 %)
Monat 12	288	227 (78,8 %)	242	180 (74,4 %)	326	227 (69,6 %)	325	180 (55,4 %)
Monat 18	138	80 (58,0 %)	0	0 (0,0 %)	310	80 (25,8 %)	314	0 (0,0 %)
Monat 24	21	5 (23,8 %)	0	0 (0,0 %)	305	5 (1,6 %)	308	0 (0,0 %)
Rücklaufquote Population unter Behandlung: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Patienten erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Behandlung sind. Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Patienten der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Patienten. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.								

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; mind.: mindestens; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison.

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3007, Tabelle TPROEQ01 (45); Janssen Zusatzanalysen (73).

In der Population unter Behandlung ist zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D-5L zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 %, im VMP-Arm leicht höher als im D-VMP-Arm. In beiden Therapiearmen liegen die Rücklaufquoten bis zum Monat 12 stets über 70 %. Dabei liegen die Rücklaufquoten im D-VMP-Arm jeweils höher als im VMP-Arm. Im D-VMP-Arm reduzieren sich die Rücklaufquoten ab Monat 18 auf unter 70 %. Im VMP-Arm ist die Rücklaufquote ab Monat 18 Null, da die Patienten die Therapie bereits abgeschlossen haben.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. Auch für diese Population ist zum 1. Datenschnitt zu Baseline in beiden Armen die Rücklaufquote in beiden Armen oberhalb von 90 %, im VMP-Arm leicht höher als im D-VMP-Arm. Für den D-VMP-Arm liegen die Rücklaufquoten bis Monat 9 und für den VMP-Arm bis Monat 3 ungeachtet der Schwere der Erkrankung über 70 %. Dabei liegen die Rücklaufquoten im D-VMP-Arm jeweils höher als im VMP-Arm. Im D-VMP-Arm reduzieren sich die Rücklaufquoten ab Monat 12 auf unter 70 %, im VMP-Arm ab Monat 6.

Zum 1. Datenschnitt ist im D-VMP-Arm für 289 Studienteilnehmer (82,6 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EQ-5D-5L vorhanden, für den VMP-Arm ist dieses für 282 Studienteilnehmer (79,2 %) der Fall.

Tabelle 4-53: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EQ-5D-5L für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie ALCYONE, 3. Datenschnitt

ALCYONE								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-VMP		VMP		D-VMP		VMP	
	Anzahl Patienten in der Analyse-Population (N)				Anzahl Patienten in der Analyse-Population (N)			
	350		356		350		356	
					Patienten mit einem Ausgangs- und mind. einem Verlaufswert			
					292 (83,4 %)		285 (80,1 %)	
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)
Baseline	350	315 (90,0 %)	356	325 (91,3 %)	350	315 (90,0 %)	356	325 (91,3 %)
Monat 3	326	279 (85,6 %)	324	257 (79,3 %)	337	279 (82,8 %)	341	258 (75,7 %)
Monat 6	317	248 (78,2 %)	286	215 (75,2 %)	335	248 (74,0 %)	335	217 (64,8 %)
Monat 9	300	241 (80,3 %)	258	190 (73,6 %)	330	241 (73,0 %)	332	190 (57,2 %)
Monat 12	288	229 (79,5 %)	242	180 (74,4 %)	326	229 (70,2 %)	325	186 (57,2 %)
Monat 18	253	204 (80,6 %)	0	0 (0,0 %)	310	204 (65,8 %)	311	0 (0,0 %)
Monat 24	210	152 (72,4 %)	0	0 (0,0 %)	298	152 (51,0 %)	292	0 (0,0 %)
Monat 30	106	56 (52,8 %)	0	0 (0,0 %)	293	56 (19,1 %)	276	0 (0,0 %)
Monat 36	19	4 (21,1 %)	0	0 (0,0 %)	291	4 (1,4 %)	273	0 (0,0 %)
Rücklaufquote Population unter Behandlung: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Patienten erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Behandlung sind.								

Rücklaufquote ITT-Population:

Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Patienten der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Patienten.

Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; mind.: mindestens; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73).

In der Population unter Behandlung ist zum 3. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D-5L zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 %, im VMP-Arm leicht höher als im D-VMP-Arm. In beiden Therapiearmen liegen die Rücklaufquoten bis zum Monat 12 stets über 70 %. Dabei liegen die Rücklaufquoten im D-VMP-Arm jeweils höher als im VMP-Arm. Im D-VMP-Arm bleiben die Rücklaufquoten bis zum Monat 24 über 70 %, reduzieren sich aber ab Monat 30 auf unter 70 %. Im VMP-Arm ist die Rücklaufquote ab Monat 18 Null, da die Patienten die Therapie bereits abgeschlossen haben.

Die Rücklaufquoten der ITT-Population abzüglich der Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer liegen zum 3. Datenschnitt zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 %, im VMP-Arm leicht höher als im D-VMP-Arm. Für den D-VMP-Arm liegen die Rücklaufquoten bis Monat 12 und für den VMP-Arm bis Monat 3 ungeachtet der Schwere der Erkrankung über 70 %. Dabei liegen die Rücklaufquoten im D-VMP-Arm jeweils höher als im VMP-Arm. Im D-VMP-Arm reduzieren sich die Rücklaufquoten ab Monat 18 auf unter 70 %, im VMP-Arm ab Monat 6.

Zum 3. Datenschnitt ist im D-VMP-Arm für 292 Studienteilnehmer (83,4 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EQ-5D-5L vorhanden, für den VMP-Arm ist dieses für 285 Studienteilnehmer (80,1 %) der Fall.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Morbidität – EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALCYONE	Patienten n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log- rank p- Wert ^d
1. Datenschnitt (12.06.2017)							
Verbesserung							
MCID ≥7 Punkte							
D-VMP	211/350 (60,3 %)	4,17 [3,12; 5,58]	1,34 [0,99; 1,81] p=0,0651	1,13 [1,00; 1,29] p=0,0550	7,10 % [-0,10 %; 14,40 %] p=0,0548	1,18 [0,97; 1,44] p=0,1073	0,0967
VMP	189/356 (53,1 %)	6,04 [5,58; 7,16]					
MCID ≥10 Punkte							
D-VMP	201/350 (57,4 %)	5,55 [3,55; 5,75]	1,32 [0,98; 1,77] p=0,0813	1,13 [0,99; 1,30] p=0,0691	6,80 % [-0,50 %; 14,10 %] p=0,0690	1,15 [0,94; 1,41] p=0,1791	0,1669
VMP	180/356 (50,6 %)	6,34 [5,72; 8,35]					
Verschlechterung							
MCID ≥7 Punkte							
D-VMP	99/350 (28,3 %)	NA [20,30; NA]	0,90 [0,65; 1,25] p=0,5829	0,93 [0,74; 1,17] p=0,5274	-2,20 % [-8,90 %; 4,50 %] p=0,5286	0,80 [0,60; 1,05] p=0,1044	0,1021
VMP	109/356 (30,6 %)	22,37 [18,00; NA]					
MCID ≥10 Punkte							
D-VMP	90/350 (25,7 %)	20,30 [18,99; NA]	0,88 [0,63; 1,23] p=0,5109	0,91 [0,72; 1,16] p=0,4578	-2,50 % [-9,00 %; 4,10 %] p=0,4592	0,77 [0,58; 1,02] p=0,0727	0,0706
VMP	101/356 (28,4 %)	NA [18,00; NA]					
3. Datenschnitt (12.06.2018)							
Verbesserung							
MCID ≥7 Punkte							
D-VMP	223/350 (63,7 %)	4,21 [3,12; 5,62]	1,34 [0,99; 1,81] p=0,0701	1,12 [1,00; 1,26] p=0,0592	6,90 % [-0,20 %; 14,10 %] p=0,0585	1,16 [0,95; 1,41] p=0,1404	0,1289
VMP	202/356 (56,7 %)	6,05 [5,62; 7,26]					

ALCYONE	Patienten n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log- rank p- Wert ^d
MCID ≥10 Punkte							
D-VMP	215/350 (61,4 %)	5,59 [3,58; 5,78]	1,38 [1,02; 1,86] p=0,0440	1,14 [1,01; 1,30] p=0,0368	7,70 % [0,50 %; 15,00 %] p=0,0363	1,16 [0,95; 1,41] p=0,1550	0,1441
VMP	191/356 (53,7 %)	6,51 [5,75; 8,35]					
Verschlechterung							
MCID ≥7 Punkte							
D-VMP	111/350 (31,7 %)	NA [27,66; NA]	0,94 [0,69; 1,30] p=0,7867	0,96 [0,78; 1,19] p=0,7250	-1,20 % [-8,10 %; 5,60 %] p=0,7252	0,78 [0,60; 1,02] p=0,0688	0,0671
VMP	118/356 (33,1 %)	25,10 [21,88; NA]					
MCID ≥10 Punkte							
D-VMP	101/350 (28,9 %)	NA [30,19; NA]	0,94 [0,68; 1,30] p=0,7726	0,96 [0,76; 1,20] p=0,7097	-1,30 % [-8,00 %; 5,40 %] p=0,7109	0,78 [0,59; 1,02] p=0,0730	0,0712
VMP	108/356 (30,3 %)	NA [24,61; NA]					

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).

c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Verbesserung: Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. Verschlechterung: Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.

d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73).

Zum 1. Datenschnitt zeigen die Ergebnisse für die visuelle Analogskala des EQ-5D-5L für eine *Verbesserung* um eine MCID von ≥7 bzw. 10 Punkten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung um eine MCID von ≥7 Punkten beträgt im D-VMP-Arm 4,17 Monate und im VMP-Arm 6,04 Monate). Bei einer MCID von ≥10 Punkten liegt die mediane Zeit bis zur Verbesserung im D-VMP-Arm bei 5,55 Monaten und im VMP-Arm bei 6,34 Monaten. In den zeitadjustierten Analysen sind die Unterschiede unabhängig von der gewählten MCID statistisch nicht signifikant (MCID ≥7 Punkte: HR=1,18; 95 %-KI: [0,97; 1,44]; p=0,1073; MCID ≥10 Punkte: HR=1,15; 95 %-KI: [0,94; 1,41]; p=0,1791).

Vergleichbare Ergebnisse zeigen sich für eine *Verschlechterung* um eine MCID von ≥ 7 bzw. 10 Punkten in der *EQ-5D VAS*. Auch hier erweisen sich die beiden Studienarme nicht als signifikant unterschiedlich. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wird bei einer MCID von ≥ 7 Punkten im D-VMP-Arm nicht erreicht und beträgt im VMP-Arm 22,37 Monate. Bei einer MCID von ≥ 10 Punkten liegt die mediane Zeit bis zur Verschlechterung im D-VMP-Arm bei 20,3 Monaten und wird im VMP-Arm nicht erreicht. In der zeitadjustierten Analyse sind die Unterschiede unabhängig von der gewählten MCID statistisch nicht signifikant (MCID ≥ 7 Punkte: HR=0,80; 95 %-KI: [0,60; 1,05]; p=0,1044; MCID ≥ 10 Punkte: HR=0,77; 95 %-KI: [0,58; 1,02]; p=0,0727).

Zum 3. Datenschnitt zeigt das Ergebnis für die visuelle Analogskala des EQ-5D-5L für eine *Verbesserung* um eine MCID von ≥ 7 Punkten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei einer MCID von ≥ 10 Punkten tritt eine Verbesserung statistisch signifikant häufiger im D-VMP-Arm auf (OR=1,38; 95 %-KI: [1,02; 1,86]; p=0,0440). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung beträgt bei einer MCID von ≥ 7 Punkten im D-VMP-Arm 4,21 Monate und im VMP-Arm 6,04 Monate. Bei einer MCID von ≥ 10 Punkten liegt die mediane Zeit bis zur Verbesserung im D-VMP-Arm bei 5,58 Monaten und im VMP-Arm bei 6,50 Monaten. In der zeitadjustierten Analyse sind die Unterschiede unabhängig von der gewählten MCID statistisch nicht signifikant (MCID ≥ 7 Punkte: HR=1,16; 95 %-KI: [0,95; 1,41]; p=0,1404; MCID ≥ 10 Punkte: HR=1,16; 95 %-KI: [0,95; 1,41]; p=0,1550).

Für eine *Verschlechterung* um eine MCID von ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkten in der *EQ-5D VAS* zum 3. Datenschnitt erweisen sich die beiden Studienarme nicht als signifikant unterschiedlich. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wird bei einer MCID von ≥ 7 Punkten im D-VMP-Arm nicht erreicht und beträgt im VMP-Arm 25,10 Monate. Bei einer MCID von ≥ 10 Punkten wird die mediane Zeit bis zur Verschlechterung in beiden Therapiearmen nicht erreicht. In der zeitadjustierten Analyse sind die Unterschiede unabhängig von der gewählten MCID statistisch nicht signifikant (MCID ≥ 7 Punkte: HR=0,78; 95 %-KI: [0,60; 1,02]; p=0,0688; MCID ≥ 10 Punkte: HR=0,78; 95 %-KI: [0,59; 1,02]; p=0,0730)

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den 1. und 3. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da kein statistisch signifikanter Effekt zu beobachten ist.

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.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (ALCYONE) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.

4.3.1.3.1.8 Morbidität – 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 4-55: Operationalisierung von Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Studie	Operationalisierung
ALCYONE	Das Instrument EORTC QLQ-C30 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur Messung der Lebensqualität und der krankheitsbezogenen Symptome. Das Instrument EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Einzelfragen aus denen 15 Skalen abgeleitet werden: fünf funktionale Skalen (physisches, kognitives und emotionales Befinden, Rollenfunktion und Sozialfunktion) sowie eine Skala zum globalen Gesundheitszustand. Diese werden der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Des Weiteren umfasst das Instrument drei Multi-Item Symptomskalen (Fatigue, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen) sowie sechs Single-Item Symptomskalen (Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten). Diese werden den krankheitsbezogenen Symptomen in der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Die Skalen werden anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals in Punkte zwischen 0 und 100 transformiert. Domäne EORTC QLQ-C30 Symptomskalen: Eine niedrigere Punktzahl in den Symptomskalen ist mit einer Verbesserung der krankheitsbezogenen Symptome zu interpretieren. Die Änderung in den Symptomskalen unter der Therapie ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments EORTC QLQ-C30 durch den Patienten sind: • innerhalb eines Zeitraums von 21 Tagen vor Randomisierung (zu Baseline) • anschließend im 1. Behandlungsjahr alle 12 Wochen beginnend mit Tag 1 des 1. Zyklus, ab dem 2. Behandlungsjahr alle 24 Wochen bis zum Eintritt der Krankheitsprogression • in Woche 8 und 16 nach der Krankheitsprogression innerhalb eines zweiwöchigen Zeitfensters vor bzw. nach dem gesetzten Messzeitpunkt Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur Verschlechterung und Verbesserung dargestellt. Dabei werden nur Patienten ausgewertet, von denen der Ausgangswert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden ist. Patienten ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Als minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) wird ein Unterschied um ≥ 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um ≥ 10 Punkte operationalisiert. Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte dargestellt: 1. Datenschnitt: 12.06.2017 3. Datenschnitt: 12.06.2018

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference).

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 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – 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
ALCYONE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie ALCYONE auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit jedoch nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* ist deshalb als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* ist mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Um die Aussagekraft des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes EORTC QLQ-C30 untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Patienten. Diese sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte in der Tabelle 4-57 dargestellt.

Da jedoch der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 aus der ITT-Population herausgerechnet. Diese Werte sind ebenfalls für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Tabelle 4-57 dargestellt.

Tabelle 4-57: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie ALCYONE, 1. Datenschnitt

ALCYONE								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-VMP		VMP		D-VMP		VMP	
	Anzahl Patienten in der Analyse-Population (N)				Anzahl Patienten in der Analyse-Population (N)			
	350		356		350		356	
					Patienten mit einem Ausgangs- und mind. einem Verlaufswert			
					291 (83,1 %)		283 (79,4 %)	
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)
Baseline	350	316 (90,3 %)	356	327 (91,9 %)	350	316 (90,3 %)	356	327 (91,9 %)
Monat 3	326	281 (86,2 %)	324	259 (79,9 %)	337	281 (83,4 %)	341	259 (76,0 %)
Monat 6	317	250 (78,9 %)	286	219 (76,6 %)	335	250 (74,6 %)	335	219 (65,4 %)
Monat 9	300	240 (80,0%)	258	192 (74,4 %)	330	240 (72,7 %)	332	192 (57,8 %)
Monat 12	288	230 (79,9 %)	242	180 (74,4 %)	326	230 (70,6 %)	325	180 (55,4 %)
Monat 18	138	81 (58,7 %)	0	0 (0,0 %)	310	81 (26,1 %)	314	0 (0,0 %)
Monat 24	21	6 (28,6 %)	0	0 (0,0 %)	305	6 (2,0 %)	308	0 (0,0 %)

Rücklaufquote Population unter Behandlung:

Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Patienten erwartet, die zum jeweiligen Studienmonat unter Behandlung sind.

Rücklaufquote ITT-Population:

Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Patienten der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Patienten.

Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; mind.: mindestens; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison.

Quelle: Studienbericht 54767414MMY3007, Tabelle TPROQLQ01 (45) und Janssen Zusatzanalysen (73).

In der Population unter Behandlung ist zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 %, im VMP-Arm leicht höher als im D-VMP-Arm. In beiden Therapiearmen liegen die Rücklaufquoten bis zum Monat 12 stets über 70 %. Dabei liegen die Rücklaufquoten im D-VMP-Arm jeweils höher als im VMP-Arm. Im D-VMP-Arm reduzieren sich die Rücklaufquoten ab Monat 18 auf unter 70 %. Im VMP-Arm ist die Rücklaufquote ab Monat 18 Null, da die Patienten die Therapie bereits abgeschlossen haben.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. Auch für diese Population ist zum 1. Datenschnitt zu Baseline in beiden Armen die Rücklaufquote in beiden Armen oberhalb von 90 %, im VMP-Arm leicht höher als im D-VMP-Arm. Für den D-VMP-Arm liegen die Rücklaufquoten bis Monat 12 und für den VMP-Arm bis Monat 3 ungeachtet der Schwere der Erkrankung über 70 %. Dabei liegen die Rücklaufquoten im D-VMP-Arm jeweils höher als im VMP-Arm. Im D-VMP-Arm reduzieren sich die Rücklaufquoten ab Monat 18 auf unter 70 %, im VMP-Arm ab Monat 6.

Zum 1. Datenschnitt ist im D-VMP-Arm für 291 Studienteilnehmer (83,1 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den VMP-Arm ist dieses für 283 Studienteilnehmer (79,5 %) der Fall.

Tabelle 4-58: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, Studie ALCYONE, 3. Datenschnitt

ALCYONE								
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung				Rücklaufquoten ITT-Population			
	D-VMP		VMP		D-VMP		VMP	
	Anzahl Patienten in der Analyse-Population (N)				Anzahl Patienten in der Analyse-Population (N)			
	350		356		350		356	
					Patienten mit einem Ausgangs- und mind. einem Verlaufswert			
					293 (83,7 %)		286 (80,3 %)	
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)	Erwar- tet n	Erhal- ten n (%)
Baseline	350	316 (90,3 %)	356	327 (91,9 %)	350	316 (90,3 %)	356	327 (91,9 %)
Monat 3	326	281 (86,2 %)	324	260 (80,2 %)	337	281 (83,4 %)	341	260 (76,2 %)
Monat 6	317	251 (79,2 %)	286	221 (77,3 %)	335	251 (74,9 %)	335	221 (66,0 %)
Monat 9	300	241 (80,3%)	258	192 (74,4 %)	330	241 (73,0 %)	332	192 (57,8 %)
Monat 12	288	232 (80,6 %)	243	186 (76,5 %)	326	232 (71,2 %)	325	186 (57,2 %)
Monat 18	253	204 (80,6 %)	0	0 (0,0 %)	310	204 (65,8 %)	311	0 (0,0 %)
Monat 24	210	154 (73,3 %)	0	0 (0,0 %)	298	154 (51,7 %)	292	0 (0,0 %)
Monat 30	106	57 (53,8 %)	0	0 (0,0 %)	293	57 (19,5 %)	276	0 (0,0 %)
Monat 36	19	4 (21,1 %)	0	0 (0,0 %)	291	4 (1,4 %)	273	0 (0,0 %)
Rücklaufquote Population unter Behandlung: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Patienten erwartet, die zum jeweiligen Studienmonat unter Behandlung sind.								

Rücklaufquote ITT-Population:

Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Patienten der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Patienten.

Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; mind.: mindestens; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73).

In der Population unter Behandlung ist zum 3. Datenschnitt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 %, im VMP-Arm leicht höher als im D-VMP-Arm. In beiden Therapiearmen liegen die Rücklaufquoten bis zum Monat 12 stets über 70 %. Dabei liegen die Rücklaufquoten im D-VMP-Arm stets höher als im VMP-Arm. Im D-VMP-Arm bleiben die Rücklaufquoten bis zum Monat 24 über 70 %, reduzieren sich aber ab Monat 30 auf unter 70 %. Im VMP-Arm ist die Rücklaufquote ab Monat 18 Null, da die Patienten die Therapie bereits abgeschlossen haben.

Die Rücklaufquoten der ITT-Population abzüglich der Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer liegen zum 3. Datenschnitt zu Baseline in beiden Armen oberhalb von 90 %, im VMP-Arm leicht höher als im D-VMP-Arm. Für den D-VMP-Arm liegen die Rücklaufquoten bis Monat 12 und für den VMP-Arm bis Monat 3 ungeachtet der Schwere der Erkrankung über 70 %. Dabei liegen die Rücklaufquoten im D-VMP-Arm jeweils höher als im VMP-Arm. Im D-VMP-Arm reduzieren sich die Rücklaufquoten ab Monat 18 unter 70 %, im VMP-Arm ab Monat 6.

Zum 3. Datenschnitt ist im D-VMP-Arm für 293 Studienteilnehmer (83,7 %) ein Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den VMP-Arm ist dieses für 286 Studienteilnehmer (80,3 %) der Fall.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – 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.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Morbidität – Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen um eine MCID ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALCYONE	Patienten n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^b [95 %-KI] p-Wert	HR ^c [95 %-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert ^d
1. Datenschnitt (12.06.2017)							
Schmerz							
D-VMP	198/350 (56,6 %)	3,58 [3,02; 5,58]	0,95 [0,70; 1,27] p=0,7676	0,98 [0,86; 1,11] p=0,7104	-1,40 % [-8,70 %; 5,90 %] p=0,7104	0,92 [0,75; 1,12] p=0,3874	0,3715
VMP	206/356 (57,9 %)	4,40 [3,09; 5,62]					
Fatigue							
D-VMP	216/350 (61,7 %)	5,58 [3,78; 5,75]	1,21 [0,90; 1,64] p=0,2396	1,08 [0,96; 1,22] p=0,2106	4,60 % [-2,60 %; 11,80 %] p=0,2086	1,05 [0,87; 1,28] p=0,6024	0,5932
VMP	203/356 (57,0 %)	5,75 [4,27; 6,28]					
Übelkeit und Erbrechen							
D-VMP	50/350 (14,3 %)	NA [NA; NA]	0,89 [0,59; 1,34] p=0,6463	0,90 [0,64; 1,28] p=0,5727	-1,50 % [-6,80 %; 3,80 %] p=0,5730	0,81 [0,55; 1,20] p=0,2947	0,2918
VMP	56/356 (15,7 %)	NA [NA; NA]					
Dyspnoe							
D-VMP	102/350 (29,1 %)	NA [NA; NA]	0,99 [0,72; 1,37] p=1,0000	0,99 [0,79; 1,25] p=0,9565	-0,20 % [-6,90 %; 6,50 %] p=0,9564	0,87 [0,66; 1,15] p=0,3380	0,3317
VMP	104/356 (29,2 %)	NA [NA; NA]					
Insomnie							
D-VMP	138/350 (39,4 %)	12,68 [8,38; NA]	1,15 [0,85; 1,56] p=0,3963	1,09 [0,90; 1,33] p=0,3548	3,40 % [-3,90 %; 10,60 %] p=0,3598	1,03 [0,81; 1,32] p=0,7851	0,7822
VMP	128/356 (36,0 %)	12,09 [9,10; NA]					
Appetitlosigkeit							
D-VMP	118/350 (33,7 %)	25,07 [16,13; 25,07]	0,99 [0,72; 1,35] p=0,9984	0,99 [0,81; 1,22] p=0,9350	-0,30 % [-7,30 %; 6,70 %] p=0,9350	0,85 [0,66; 1,10] p=0,2148	0,2103
VMP	121/356 (34,0 %)	17,38 [11,07; NA]					

ALCYONE	Patienten n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^b [95 %-KI] p-Wert	HR ^c [95 %-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert ^d
Obstipation							
D-VMP	110/350 (31,4 %)	NA [NA; NA]	1,22 [0,88; 1,69] p=0,2602	1,15 [0,92; 1,45] p=0,2272	4,20 % [-2,60 %; 10,90 %] p=0,2247	1,13 [0,86; 1,48] p=0,3917	0,3853
VMP	97/356 (27,2 %)	NA [NA; NA]					
Diarrhoe							
D-VMP	36/350 (10,3 %)	NA [NA; NA]	0,93 [0,57; 1,50] p=0,8469	0,93 [0,61; 1,43] p=0,7525	-0,70 % [-5,30 %; 3,80 %] p=0,7516	0,83 [0,53; 1,32] p=0,4346	0,4324
VMP	39/356 (11,0 %)	NA [NA; NA]					
Finanzielle Schwierigkeiten							
D-VMP	83/350 (23,7 %)	NA [NA; NA]	1,04 [0,74; 1,47] p=0,8877	1,03 [0,79; 1,35] p=0,8180	0,70 % [-5,50 %; 7,00 %] p=0,8190	0,96 [0,70; 1,30] p=0,7729	0,7710
VMP	82/356 (23,0 %)	NA [NA; NA]					
3. Datenschnitt (12.06.2018)							
Schmerz							
D-VMP	211/350 (60,3 %)	3,65 [3,06; 5,59]	1,05 [0,78; 1,42] p=0,7982	1,02 [0,90; 1,15] p=0,7396	1,20 % [-6,00 %; 8,50 %] p=0,7396	0,93 [0,76; 1,13] p=0,4481	0,4337
VMP	210/356 (59,0 %)	4,47 [3,12; 5,72]					
Fatigue							
D-VMP	227/350 (64,9 %)	5,59 [3,94; 5,78]	1,30 [0,96; 1,76] p=0,1113	1,10 [0,98; 1,24] p=0,0952	6,10 % [-1,00 %; 13,20 %] p=0,0938	1,05 [0,86; 1,27] p=0,6469	0,6389
VMP	209/356 (58,7 %)	5,78 [4,47; 6,28]					
Übelkeit und Erbrechen							
D-VMP	52/350 (14,9 %)	NA [NA; NA]	0,89 [0,60; 1,34] p=0,6544	0,91 [0,64; 1,28] p=0,5815	-1,50 % [-6,90 %; 3,90 %] p=0,5824	0,82 [0,56; 1,20] p=0,3033	0,3005
VMP	58/356 (16,3 %)	NA [NA; NA]					
Dyspnoe							
D-VMP	108/350 (30,9 %)	NA [NA; NA]	1,08 [0,78; 1,48] p=0,7168	1,05 [0,84; 1,32] p=0,6568	1,50 % [-5,20 %; 8,30 %] p=0,6569	0,92 [0,70; 1,20] p=0,5349	0,5299
VMP	104/356 (29,2 %)	NA [NA; NA]					

ALCYONE	Patienten n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^b [95 %-KI] p-Wert	HR ^c [95 %-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert ^d
Insomnie							
D-VMP	144/350 (41,1 %)	17,12 [8,54; NA]	1,15 [0,85; 1,55] p=0,3956	1,09 [0,91; 1,31] p=0,3545	3,40 % [-3,90 %; 10,70 %] p=0,3591	1,02 [0,80; 1,29] p=0,8726	0,8709
VMP	134/356 (37,6 %)	19,68 [9,17; NA]					
Appetitlosigkeit							
D-VMP	123/350 (35,1 %)	NA [22,64; NA]	1,03 [0,75; 1,40] p=0,9352	1,02 [0,83; 1,25] p=0,8728	0,60 % [-6,50 %; 7,60 %] p=0,8729	0,86 [0,67; 1,11] p=0,2353	0,2300
VMP	123/356 (34,6 %)	NA [11,14; NA]					
Obstipation							
D-VMP	113/350 (32,3 %)	NA [NA; NA]	1,27 [0,92; 1,76] p=0,1707	1,18 [0,94; 1,49] p=0,1468	5,00 % [-1,70 %; 11,70 %] p=0,1445	1,16 [0,88; 1,52] p=0,2917	0,2849
VMP	97/356 (27,2 %)	NA [NA; NA]					
Diarrhoe							
D-VMP	39/350 (11,1 %)	NA [NA; NA]	0,98 [0,62; 1,57] p=1,0000	0,98 [0,65; 1,49] p=0,9429	-0,20 % [-4,80 %; 4,50 %] p=0,9428	0,87 [0,56; 1,35] p=0,5300	0,5286
VMP	40/356 (11,2 %)	NA [NA; NA]					
Finanzielle Schwierigkeiten							
D-VMP	88/350 (25,1 %)	NA [NA; NA]	1,09 [0,77; 1,53] p=0,6859	1,07 [0,82; 1,39] p=0,6228	1,60 % [-4,80 %; 8,00 %] p=0,6248	0,96 [0,71; 1,30] p=0,8055	0,8040
VMP	84/356 (23,6 %)	NA [NA; NA]					

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).

c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.

d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73).

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Morbidität – Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen um eine MCID ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALCYONE	Patienten n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^b [95 %-KI] p-Wert	HR ^c [95 %-KI] p-Wert	Log- rank p-Wert ^d
1. Datenschnitt (12.06.2017)							
Schmerz							
D-VMP	108/350 (30,9 %)	20,30 [17,51; 25,07]	1,00 [0,73; 1,38] p=1,0000	1,00 [0,80; 1,25] p=0,9979	0,00 % [-6,80 %; 6,80 %] p=0,9979	0,85 [0,65; 1,11] p=0,2402	0,2372
VMP	110/356 (30,9 %)	NA [16,07; NA]					
Fatigue							
D-VMP	118/350 (33,7 %)	20,30 [12,35; NA]	0,86 [0,63; 1,17] p=0,3766	0,91 [0,74; 1,11] p=0,3358	-3,50 % [-10,50 %; 3,60 %] p=0,3381	0,80 [0,62; 1,02] p=0,0736	0,0710
VMP	133/356 (37,4 %)	12,03 [9,10; 17,74]					
Übelkeit und Erbrechen							
D-VMP	94/350 (26,9 %)	20,30 [19,35; NA]	0,99 [0,71; 1,39] p=1,0000	1,00 [0,78; 1,27] p=0,9739	-0,10 % [-6,70 %; 6,40 %] p=0,9739	0,85 [0,63; 1,13] p=0,2538	0,2503
VMP	96/356 (27,0 %)	NA [NA; NA]					
Dyspnoe							
D-VMP	103/350 (29,4 %)	20,30 [17,51; NA]	1,17 [0,84; 1,62] p=0,4042	1,12 [0,88; 1,42] p=0,3588	3,10 % [-3,50 %; 9,70 %] p=0,3596	1,00 [0,76; 1,33] p=0,9789	0,9788
VMP	94/356 (26,4 %)	18,59 [18,00; NA]					
Insomnie							
D-VMP	116/350 (33,1 %)	18,27 [16,46; 21,55]	1,07 [0,78; 1,46] p=0,7468	1,04 [0,84; 1,29] p=0,6873	1,40 % [-5,50 %; 8,30 %] p=0,6860	0,90 [0,69; 1,17] p=0,4289	0,4259
VMP	113/356 (31,7 %)	18,00 [14,06; NA]					
Appetitlosigkeit							
D-VMP	102/350 (29,1 %)	NA [18,00; NA]	1,22 [0,88; 1,70] p=0,2736	1,16 [0,91; 1,48] p=0,2387	4,00 % [-2,60 %; 10,50 %] p=0,2388	1,06 [0,79; 1,40] p=0,7135	0,7117
VMP	90/356 (25,3 %)	NA [NA; NA]					
Obstipation							
D-VMP	91/350 (26,0 %)	NA [20,30; NA]	1,00 [0,72; 1,39] p=1,0000	1,00 [0,78; 1,29] p=0,9962	0,00 % [-6,60 %; 6,50 %] p=0,9963	0,86 [0,64; 1,16] p=0,3242	0,3220
VMP	93/356 (26,1 %)	NA [17,74; NA]					

ALCYONE	Patienten n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^b [95 %-KI] p-Wert	HR ^c [95 %-KI] p-Wert	Log- rank p-Wert ^d
Diarrhoe							
D-VMP	88/350 (25,1 %)	NA [20,30; NA]	1,12 [0,79; 1,58] p=0,5740	1,09 [0,84; 1,42] p=0,5158	2,10 % [-4,20 %; 8,40 %] p=0,5157	0,96 [0,71; 1,30] p=0,8025	0,8020
VMP	82/356 (23,0 %)	NA [19,84; NA]					
Finanzielle Schwierigkeiten							
D-VMP	96/350 (27,4 %)	NA [19,61; NA]	1,03 [0,74; 1,44] p=0,9143	1,02 [0,80; 1,30] p=0,8477	0,60 % [-5,90 %; 7,20 %] p=0,8470	0,91 [0,68; 1,21] p=0,5087	0,5076
VMP	95/356 (26,7 %)	NA [16,56; NA]					
3. Datenschnitt (12.06.2018)							
Schmerz							
D-VMP	116/350 (33,1 %)	NA [25,07; NA]	0,97 [0,71; 1,32] p=0,8941	0,98 [0,79; 1,20] p=0,8317	-0,80 % [-7,70 %; 6,20 %] p=0,8314	0,84 [0,65; 1,08] p=0,1735	0,1709
VMP	121/356 (34,0 %)	27,17 [18,00; NA]					
Fatigue							
D-VMP	127/350 (36,3 %)	NA [21,22; NA]	0,82 [0,60; 1,11] p=0,2164	0,88 [0,73; 1,06] p=0,1893	-4,80 % [-12,00 %; 2,40 %] p=0,1909	0,74 [0,58; 0,94] p=0,0150	0,0138
VMP	147/356 (41,3 %)	15,93 [9,27; 20,57]					
Übelkeit und Erbrechen							
D-VMP	107/350 (30,6 %)	NA [NA; NA]	1,11 [0,80; 1,54] p=0,5747	1,08 [0,86; 1,35] p=0,5200	2,20 % [-4,50 %; 8,90 %] p=0,5184	0,90 [0,68; 1,18] p=0,4525	0,4510
VMP	101/356 (28,4 %)	NA [27,43; NA]					
Dyspnoe							
D-VMP	113/350 (32,3 %)	31,31 [27,47; NA]	1,15 [0,83; 1,58] p=0,4511	1,10 [0,88; 1,37] p=0,4039	2,90 % [-3,90 %; 9,70 %] p=0,4032	0,96 [0,73; 1,25] p=0,7581	0,7574
VMP	105/356 (29,5 %)	33,64 [27,17; NA]					
Insomnie							
D-VMP	124/350 (35,4 %)	NA [21,55; NA]	1,09 [0,80; 1,49] p=0,6283	1,06 [0,87; 1,30] p=0,5736	2,00 % [-5,00 %; 9,00 %] p=0,5717	0,90 [0,70; 1,16] p=0,4215	0,4189
VMP	119/356 33,4 %)	NA [18,00; NA]					

ALCYONE	Patienten n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^b [95 %-KI] p-Wert	HR ^c [95 %-KI] p-Wert	Log- rank p-Wert ^d
Appetitlosigkeit							
D-VMP	116/350 (33,1 %)	NA [24,38; NA]	1,24 [0,90; 1,71] p=0,2115	1,16 [0,93; 1,45] p=0,1835	4,60 % [-2,20 %; 11,50 %] p=0,1845	1,05 [0,80; 1,38] p=0,7089	0,7072
VMP	102/356 (28,7 %)	34,60 [27,30; NA]					
Obstipation							
D-VMP	107/350 (30,6 %)	33,74 [33,61; NA]	1,08 [0,79; 1,49] p=0,6749	1,06 [0,84; 1,33] p=0,6163	1,70 % [-5,10 %; 8,60 %] p=0,6184	0,90 [0,68; 1,18] p=0,4274	0,4261
VMP	103/356 (28,9 %)	29,01 [27,30; NA]					
Diarrhoe							
D-VMP	95/350 (27,1 %)	NA [NA; NA]	1,08 [0,77; 1,52] p=0,6979	1,06 [0,83; 1,36] p=0,6359	1,60 % [-4,90 %; 8,00 %] p=0,6349	0,93 [0,69; 1,24] p=0,6059	0,6053
VMP	91/356 (25,6 %)	NA [27,43; NA]					
Finanzielle Schwierigkeiten							
D-VMP	108/350 (30,9 %)	NA [28,35; NA]	1,03 [0,75; 1,43] p=0,9044	1,02 [0,82; 1,28] p=0,8401	0,70 % [-6,10 %; 7,50 %] p=0,8392	0,88 [0,67; 1,15] p=0,3343	0,3337
VMP	107/356 (30,1 %)	32,85 [22,28; NA]					

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).

c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.

d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).

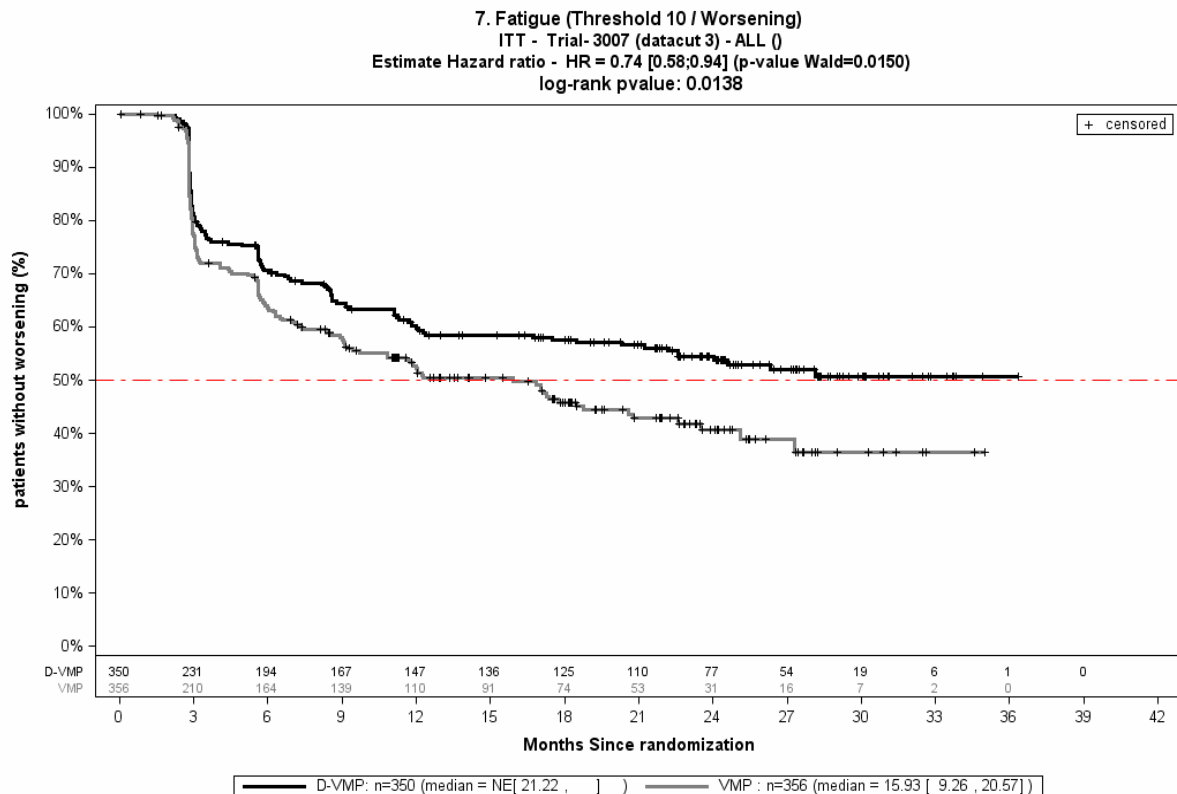
Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73).

Zum 1. Datenschnitt zeigen die Ergebnisse für die *Symptomskalen des EORTC QLQ-C30* für die *Verbesserung* um eine MCID von ≥10 Punkten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auch für die *Verschlechterung* um eine MCID von ≥10 Punkten zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Zum 3. Datenschnitt zeigen die Ergebnisse für die *Symptomskalen des EORTC QLQ-C30* für die *Verbesserung* um eine MCID von ≥ 10 Punkten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für die *Verschlechterung* um eine MCID von ≥ 10 Punkten zeigen sich zwischen den Studienarmen für alle Symptomskalen keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der Ereignisse, jedoch ist in der zeitadjustierten Analyse ein statistisch signifikantes Ergebnis bei der *Symptomskala Fatigue* zugunsten des D-VMP-Armes zu verzeichnen (HR=0,74; 95 %-KI: [0,58; 0,94]; p=0,0150). Hierbei beträgt die mediane Zeit bis zur Verschlechterung im VMP-Arm 15,93 Monate, im D-VMP-Arm ist diese noch nicht erreicht.

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Verbesserung und Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 um eine MCID von ≥ 10 Punkten für den 1. und 3. Datenschnitt befinden sich mit Ausnahme der *Symptomskala Fatigue* bei einer Verschlechterung um eine MCID von ≥ 10 Punkten zum 3. Datenschnitt in Anhang 4-G, da außer hierbei keine weiteren statistisch signifikanten Ergebnisse zu beobachten sind. Die Abbildung 4-19 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für die *Verschlechterung* bei der *Symptomskala Fatigue* um eine MCID von ≥ 10 Punkten in der *Symptomskala Fatigue* zum 3. Datenschnitt. Der statistische Vorteil von D-VMP in Bezug auf die *Verschlechterung* um eine MCID von ≥ 10 Punkte in der *Symptomskala Fatigue* wird in der Kaplan-Meier-Kurve deutlich.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht erreicht; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue (MCID ≥ 10 Punkte), 3. Datenschnitt, ITT-Population

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.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (ALCYONE) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.

4.3.1.3.1.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und 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 4-61: Operationalisierung von Gesundheitsbezogener Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Studie	Operationalisierung
ALCYONE	Das Instrument EORTC QLQ-C30 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur Messung der Lebensqualität und der krankheitsbezogenen Symptome. Das Instrument EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Einzelfragen aus denen 15 Skalen abgeleitet werden: fünf funktionale Skalen (physische, kognitives und emotionales Befinden, Rollenfunktion und Sozialfunktion) sowie eine Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand. Diese werden der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Des Weiteren umfasst das Instrument drei Multi-Item Symptomskalen (Fatigue, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen) sowie sechs Single-Item Symptomskalen (Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten). Diese werden den krankheitsbezogenen Symptomen in der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Die Skalen werden anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals in Punkte zwischen 0 und 100 transformiert. Domäne EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen: Eine höhere Punktezahl in den Funktionsskalen ist mit einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands und einer Verbesserung der Lebensqualität zu interpretieren. Die Änderung in den Funktionsskalen unter der Therapie ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments EORTC QLQ-C30 durch den Patienten sind: • innerhalb eines Zeitraums von 21 Tagen vor Randomisierung (zu Baseline) • anschließend im 1. Behandlungsjahr alle 12 Wochen beginnend mit Tag 1 des 1. Zyklus, ab dem 2. Behandlungsjahr alle 24 Wochen bis zum Eintritt der Krankheitsprogression • in Woche 8 und 16 nach der Krankheitsprogression innerhalb eines zweiwöchigen Zeitfensters vor bzw. nach dem gesetzten Messzeitpunkt Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen sowie durch die Zeit bis zur Verschlechterung und Verbesserung dargestellt. Dabei werden nur Patienten ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden ist. Patienten ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Als minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) wird ein Unterschied um ≥ 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um ≥ 10 Punkte operationalisiert. Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte dargestellt: 1. Datenschnitt: 12.06.2017 3. Datenschnitt: 12.06.2018
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference).	

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

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

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und 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
ALCYONE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie ALCYONE auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit jedoch nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* ist deshalb als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* ist mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Um die Aussagekraft des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes EORTC QLQ-C30 untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß Statistischem Analyseplan definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Patienten. Diese sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte in der Tabelle 4-57 unter dem Endpunkt Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* dargestellt.

Da jedoch der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Zu berücksichtigen dabei ist, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 aus der ITT-Population herausgerechnet. Diese Werte sind ebenfalls für den jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Tabelle 4-57 unter dem Endpunkt Morbidität – *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* dargestellt.

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 4-63: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen um MCID ≥ 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALCYONE	Patienten n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^b [95 %-KI] p-Wert	HR ^c [95 %-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert ^d
1. Datenschnitt (12.06.2017)							
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>							
D-VMP	209/350 (59,7 %)	5,68 [5,52; 6,34]	1,36 [1,01; 1,83] p=0,0469	1,15 [1,00; 1,31] p=0,0393	7,70 % [0,30 %; 15,00 %] p=0,0407	1,13 [0,92; 1,38] p=0,2421	0,2318
VMP	185/356 (52,0 %)	5,88 [5,62; 7,26]					
<i>Physische Funktion</i>							
D-VMP	197/350 (56,3 %)	5,62 [4,40; 6,04]	1,43 [1,07; 1,93] p=0,0207	1,19 [1,03; 1,37] p=0,0170	9,00 % [1,60 %; 16,30 %] p=0,0168	1,20 [0,97; 1,47] p=0,0918	0,0840
VMP	168/356 (47,2 %)	6,74 [5,82; 8,57]					
<i>Rollenfunktion</i>							
D-VMP	188/350 (53,7 %)	5,58 [3,55; 6,96]	1,23 [0,92; 1,66] p=0,1875	1,11 [0,96; 1,28] p=0,1639	5,20 % [-2,10 %; 12,60 %] p=0,1623	1,08 [0,88; 1,33] p=0,4633	0,4509
VMP	172/356 (48,3 %)	6,74 [5,65; 9,46]					

ALCYONE	Patienten n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^b [95 %-KI] p-Wert	HR ^c [95 %-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert ^d
Emotionales Befinden							
D-VMP	165/350 (47,1 %)	7,03 [5,72; 11,07]	0,96 [0,72; 1,30] p=0,8642	0,98 [0,84; 1,14] p=0,8050	-0,90 % [-8,20 %; 6,40 %] p=0,8048	0,92 [0,74; 1,14] p=0,4392	0,4294
VMP	171/356 (48,0 %)	6,96 [6,01; 9,04]					
Kognitive Funktion							
D-VMP	133/350 (38,0 %)	21,55 [11,30; NA]	1,29 [0,94; 1,75] p=0,1262	1,18 [0,96; 1,44] p=0,1081	5,80 % [-1,30 %; 12,80 %] p=0,1088	1,12 [0,87; 1,44] p=0,3731	0,3651
VMP	115/356 (32,3 %)	18,50 [12,03; NA]					
Soziale Funktion							
D-VMP	167/350 (47,7 %)	6,96 [5,72; 9,04]	1,24 [0,92; 1,67] p=0,1749	1,13 [0,96; 1,33] p=0,1523	5,30 % [-2,00 %; 12,70 %] p=0,1538	1,06 [0,84; 1,32] p=0,6281	0,6199
VMP	151/356 (42,4 %)	8,54 [6,24; 12,68]					
3. Datenschnitt (12.06.2018)							
Allgemeiner Gesundheitszustand							
D-VMP	219/350 (62,6 %)	5,68 [5,55; 6,60]	1,35 [1,00; 1,82] p=0,0610	1,13 [1,00; 1,28] p=0,0513	7,20 % [-0,10 %; 14,40 %] p=0,0527	1,10 [0,91; 1,34] p=0,3199	0,3101
VMP	197/356 (55,3 %)	5,91 [5,65; 7,52]					
Physische Funktion							
D-VMP	202/350 (57,7 %)	5,65 [4,86; 6,28]	1,42 [1,05; 1,91] p=0,0251	1,18 [1,02; 1,35] p=0,0208	8,70 % [1,30 %; 16,00 %] p=0,0206	1,17 [0,96; 1,44] p=0,1273	0,1187
VMP	174/356 (48,9 %)	6,90 [5,82; 9,10]					
Rollenfunktion							
D-VMP	197/350 (56,3 %)	5,62 [3,94; 7,00]	1,28 [0,95; 1,72] p=0,1186	1,12 [0,98; 1,29] p=0,1021	6,20 % [-1,20 %; 13,50 %] p=0,1003	1,07 [0,87; 1,31] p=0,5218	0,5108
VMP	178/356 (50,0 %)	6,93 [5,72; 10,35]					
Emotionales Befinden							
D-VMP	171/350 (48,9 %)	7,13 [5,75; 11,11]	0,96 [0,72; 1,30] p=0,8712	0,98 [0,85; 1,14] p=0,8120	-0,90 % [-8,20 %; 6,40 %] p=0,8121	0,90 [0,73; 1,11] p=0,3273	0,3177
VMP	177/356 (49,7 %)	7,16 [6,01; 9,17]					

ALCYONE	Patienten n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^b [95 %-KI] p-Wert	HR ^c [95 %-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert ^d
Kognitive Funktion							
D-VMP	138/350 (39,4 %)	23,66 [11,34; NA]	1,30 [0,96; 1,77] p=0,1081	1,18 [0,97; 1,44] p=0,0923	6,10 % [-1,00 %; 13,20 %] p=0,0923	1,11 [0,87; 1,42] p=0,4057	0,3983
VMP	119/356 (33,4 %)	NA [12,72; NA]					
Soziale Funktion							
D-VMP	178/350 (50,9 %)	6,97 [5,75; 9,13]	1,28 [0,95; 1,72] p=0,1126	1,14 [0,98; 1,33] p=0,0967	6,20 % [-1,20 %; 13,60 %] p=0,0983	1,05 [0,85; 1,31] p=0,6494	0,6420
VMP	159/356 (44,7 %)	8,74 [6,24; 13,37]					

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).

c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.

d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73).

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen um MCID ≥10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALCYONE	Patienten n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^b [95 %-KI] p-Wert	HR ^c [95 %-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert ^d
1. Datenschnitt (12.06.2017)							
Allgemeiner Gesundheitszustand							
D-VMP	87/350 (24,9 %)	23,56 [20,30; NA]	0,87 [0,62; 1,23] p=0,4863	0,91 [0,71; 1,16] p=0,4342	-2,60 % [-9,00 %; 3,80 %] p=0,4319	0,80 [0,60; 1,08] p=0,1465	0,1438
VMP	98/356 (27,5 %)	18,76 [18,23; NA]					
Physische Funktion							
D-VMP	87/350 (24,9 %)	NA [19,19; NA]	0,98 [0,70; 1,38] p=0,9789	0,99 [0,76; 1,27] p=0,9095	-0,40 % [-6,80 %; 6,00 %] p=0,9097	0,88 [0,66; 1,19] p=0,4207	0,4187
VMP	90/356 (25,3 %)	NA [17,91; NA]					

ALCYONE	Patienten n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^b [95 %-KI] p-Wert	HR ^c [95 %-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert ^d
Rollenfunktion							
D-VMP	119/350 (34,0 %)	20,30 [17,51; 24,64]	1,02 [0,74; 1,39] p=0,9889	1,01 [0,82; 1,24] p=0,9254	0,30 % [-6,60 %; 7,30 %] p=0,9252	0,87 [0,67; 1,13] p=0,3022	0,2987
VMP	120/356 (33,7 %)	18,00 [11,76; NA]					
Emotionales Befinden							
D-VMP	82/350 (23,4 %)	21,75 [20,30; NA]	1,14 [0,80; 1,63] p=0,5106	1,11 [0,84; 1,47] p=0,4546	2,40 % [-3,80 %; 8,50 %] p=0,4554	0,96 [0,70; 1,32] p=0,7919	0,7913
VMP	75/356 (21,1 %)	NA [NA; NA]					
Kognitive Funktion							
D-VMP	142/350 (40,6 %)	14,52 [9,07; 17,84]	1,26 [0,93; 1,71] p=0,1643	1,15 [0,95; 1,39] p=0,1421	5,30 % [-1,80 %; 12,40 %] p=0,1422	1,07 [0,84; 1,37] p=0,5842	0,5802
VMP	126/356 (35,4 %)	12,71 [11,24; NA]					
Soziale Funktion							
D-VMP	118/350 (33,7 %)	17,51 [13,44; NA]	1,08 [0,79; 1,47] p=0,6944	1,05 [0,85; 1,30] p=0,6366	1,70 % [-5,30 %; 8,60 %] p=0,6375	0,93 [0,72; 1,21] p=0,6023	0,6003
VMP	114/356 (32,0 %)	17,05 [12,71; NA]					
3. Datenschnitt (12.06.2018)							
Allgemeiner Gesundheitszustand							
D-VMP	98/350 (28,0 %)	NA [30,06; NA]	0,93 [0,67; 1,30] p=0,7509	0,95 [0,76; 1,20] p=0,6880	-1,40 % [-7,90 %; 5,20 %] p=0,6872	0,80 [0,61; 1,06] p=0,1236	0,1216
VMP	105/356 (29,5 %)	NA [25,10; NA]					
Physische Funktion							
D-VMP	99/350 (28,3 %)	36,34 [30,19; 36,34]	0,91 [0,66; 1,26] p=0,6376	0,94 [0,74; 1,18] p=0,5797	-1,90 % [-8,60 %; 4,80 %] p=0,5815	0,78 [0,59; 1,04] p=0,0893	0,0872
VMP	108/356 (30,3 %)	29,04 [23,29; NA]					
Rollenfunktion							
D-VMP	129/350 (36,9 %)	28,06 [21,75; NA]	1,03 [0,76; 1,40] p=0,9116	1,02 [0,84; 1,24] p=0,8497	0,70 % [-6,40 %; 7,70 %] p=0,8495	0,89 [0,70; 1,14] p=0,3711	0,3684
VMP	129/356 (36,2 %)	24,61 [12,19; NA]					

ALCYONE	Patienten n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^b [95 %-KI] p-Wert	HR ^c [95 %-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert ^d
Emotionales Befinden							
D-VMP	90/350 (25,7 %)	36,34 [NA; NA]	1,11 [0,78; 1,56] p=0,6269	1,08 [0,83; 1,39] p=0,5666	1,90 % [-4,50 %; 8,20 %] p=0,5664	0,92 [0,68; 1,24] p=0,5757	0,5752
VMP	85/356 (23,9 %)	32,49 [28,78; NA]					
Kognitive Funktion							
D-VMP	154/350 (44,0 %)	17,51 [9,13; 24,05]	1,14 [0,84; 1,54] p=0,4441	1,08 [0,91; 1,28] p=0,4001	3,10 % [-4,10 %; 10,40 %] p=0,4002	1,02 [0,81; 1,29] p=0,8626	0,8613
VMP	146/356 (41,0 %)	16,62 [11,34; 23,59]					
Soziale Funktion							
D-VMP	125/350 (35,7 %)	NA [20,30; NA]	1,09 [0,80; 1,49] p=0,6330	1,06 [0,86; 1,30] p=0,5781	2,00 % [-5,10 %; 9,10 %] p=0,5794	0,95 [0,74; 1,22] p=0,6753	0,6739
VMP	120/356 (33,7 %)	25,43 [17,05; NA]					

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).

c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.

d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73).

Zum 1. Datenschnitt zeigen die Ergebnisse für die *Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand* und für die *Funktionsskala Physische Funktion* des EORTC QLQ-C30 für die *Verbesserung* um eine MCID von ≥10 Punkten einen Unterschied zugunsten des D-VMP-Arms. Alle anderen Funktionsskalen zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bei 209 Patienten im D-VMP-Arm (59,7 %) und bei 185 Patienten im VMP-Arm (52,0 %) ist eine *Verbesserung* um eine MCID von ≥10 Punkten in der *Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand* zu beobachten (OR=1,36; 95 %-KI: [1,01; 1,83]; p=0,0469). In der zeitadjustierten Auswertung erreicht dieser Unterschied allerdings keine statistische Signifikanz (HR=1,13; 95 %-KI: [0,92; 1,38]; p=0,2421).

Bei 197 Patienten im D-VMP-Arm (56,3 %) und bei 168 Patienten im VMP-Arm (47,2 %) ist eine *Verbesserung* in der *Funktionsskala Physische Funktion* zu beobachten (OR=1,43; 95 %-KI: [1,07; 1,93]; p=0,0207). In der zeitadjustierten Auswertung erreicht dieser Unterschied allerdings ebenfalls keine statistische Signifikanz (HR=1,20; 95 %-KI: [0,97; 1,47]; p=0,0918).

Bei der *Verschlechterung* um eine MCID von ≥ 10 Punkten zeigt sich weder für die *Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand* noch für die *Funktionsskalen* des EORTC QLQ-C30 ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Zum 3. Datenschnitt zeigen die Ergebnisse für die *Funktionsskala Physische Funktion* des EORTC QLQ-C30 für die *Verbesserung* um eine MCID von ≥ 10 Punkten einen Unterschied zugunsten des D-VMP-Arms. Alle anderen Funktionsskalen zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bei 202 Patienten im D-VMP-Arm (57,7 %) und bei 174 Patienten im VMP-Arm (48,9 %) ist eine *Verbesserung* in der *Funktionsskala Physische Funktion* zu beobachten (OR=1,42; 95 %-KI: [1,05; 1,91]; p=0,0251). In der zeitadjustierten Auswertung erreicht dieser Unterschied allerdings ebenfalls keine statistische Signifikanz (HR=1,17; 95 %-KI: [0,96; 1,44]; p=0,1273).

Bei der *Verschlechterung* um eine MCID von ≥ 10 Punkten zeigt sich weder bei der *Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand* noch bei den *Funktionsskalen* des EORTC QLQ-C30 ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den 1. und 3. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G, da kein statistisch signifikanter Effekt zu beobachten ist.

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.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (ALCYONE) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.

4.3.1.3.1.10 Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung von Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
ALCYONE	Alle schwerwiegenden und nicht-schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (UE) werden von dem Zeitpunkt der unterschriebenen und datierten Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zum Widerruf der Einverständniserklärung oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem, was früher eintritt, dokumentiert. Bei Patienten, die eine nachfolgende Myelomtherapie mit therapeutischer Absicht für das Multiple Myelom während des Erfassungszeitraums für unerwünschte Ereignisse erhalten, werden nur unerwünschte Ereignisse berichtet, die möglicherweise, wahrscheinlich, oder definitiv im Zusammenhang mit Daratumumab stehen. Die unerwünschten Ereignisse werden als unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (TEAE, Treatment Emergent Adverse Events) dargestellt. Dabei handelt es sich um • nach Beginn der ersten Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation bzw. bis zum Tag des Beginns der nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem, was früher eintritt, auftretende unerwünschte Ereignisse, oder • jedes unerwünschte Ereignis, das unabhängig vom Eintrittsdatum des Ereignisses (sehr wahrscheinlich, wahrscheinlich, möglicherweise) auf die Medikamente bezogen ist, oder • ein unerwünschtes Ereignis, das zu Baseline vorhanden ist, sich aber in Hinblick auf den Toxizitätsgrad verschlechtert oder vom Prüfarzt in der Folge als Medikamentenbezogen eingestuft wird Die Dokumentation der unerwünschten Ereignisse durch den Prüfarzt erfolgt hinsichtlich Terminologie und Graduierung gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) in der Version 4.03. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgt gemäß des Medizinischen Wörterbuchs für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) in der Version 20.0 nach Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und Bevorzugtem Begriff (Preferred Term, PT). Auf der Ebene der SOC und / oder des PT im Bericht wird die Häufigkeit der AE eines Studienteilnehmers einmal gezählt, wenn ein oder mehrere Ereignisse aufgezeichnet wurden. Die Darstellung der UE erfolgt als Übersicht für: • Jegliche UE (nur ergänzend dargestellt) • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • Schwerwiegende UE • UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch des gesamten Therapieregimes) Für jede der genannten Gesamtraten erfolgt ergänzend eine detaillierte Darstellung der primären Systemorganklasse und der zugehörigen PT gemäß MedDRA. Dabei werden folgende Schwellenwerte für die Häufigkeit in mindestens einer der beiden Behandlungsgruppen verwendet: • Jegliche UE mit einer Häufigkeit von ≥ 10 % • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % • Schwerwiegende UE mit einer Häufigkeit von ≥ 2 % • UE, die zum Therapieabbruch führen mit einer Häufigkeit von ≥ 1 %

Studie	Operationalisierung
	Die auftretenden SOC und PT werden entsprechend der MedDRA-Datenbank in der Version 20.0 übersetzt. Weiterhin erfolgt eine Darstellung der folgenden UE von besonderem Interesse: • Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (im folgenden Infusionsreaktionen genannt) (nur für den D-VMP-Arm) • Infektionen und parasitäre Erkrankungen (als SOC) • Periphere Neuropathie NEC (als HLT) • Blutungen (als SMQ) • Tumorlysesyndrom (als SMQ) • Sekundärmalignome (unabhängig vom Zeitpunkt ihres Auftretens) Die Darstellung erfolgt jeweils für: • Jegliche UE • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • Schwerwiegende UE • UE, die zum Therapieabbruch führen Die Ergebnisse werden für drei Datenschnitte dargestellt: 1. Datenschnitt: 12.06.2017 2. Datenschnitt: 12.10.2017 3. Datenschnitt: 12.06.2018 Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HLT: Begriff hoher Ebene (High Level Term); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NEC: Nicht an anderer Stelle klassifiziert (not elsewhere classified); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SMQ: Standardisierte MedDRA Abfrage (standardised MedDRA Queries); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschte Ereignisse.

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 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALCYONE						
Jegliche UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
UE CTCAE ≥ 3	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SUE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
UE, die zum Therapieabbruch führen	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie ALCYONE auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE, woraus sie anschließend MedDRA kodiert werden. Der Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen ITT-Population und der Safety-Population beträgt für den Behandlungsarm mit Daratumumab 1,1 % ((350-346)/350), für den VMP-Arm 0,6 % ((356-354)/356). Diese Abweichung liegt weit unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Unerwünschte Ereignisse* ist zum einen infolge der fehlenden Verblindung des Endpunkterhebers für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse unterschiedlich. Zum anderen hat auch der Zeitpunkt des Auftretens der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für die *Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* und die *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien eine Beeinflussung ausgeschlossen werden. Damit ergäben sich für die *Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* und die *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* allein aufgrund der fehlenden Verblindung des Endpunkterhebers noch kein hohes Verzerrungspotenzial. Wird hingegen der Zeitpunkt des Auftretens der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse berücksichtigt, so ergibt sich ein anderes Bild. Die Behandlungsdauer im D-VMP-Arm ist deutlich länger als im VMP-Arm. In einer solchen Situation werden zeitadjustierte Effektmaße wie das Hazard Ratio einfachen Effektmaßen wie dem Relativen Risiko vorgezogen (74). Jedoch können diese Auswertungen aufgrund von informativer Zensierung verzerrt sein. Für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* beträgt die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten des Ereignisses zwischen 0,2 und 0,95 Monaten (Tabelle 4-67). Dieses ist wesentlich kürzer als die jeweilige mediane Behandlungsdauer in den beiden Studienarmen (3. Datenschnitt: D-VMP: 25,22 Monate; VMP-Arm: 11,99 Monate). Daher ist für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* kein Einfluss einer informativen Zensierung zu erwarten. Für die *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* und *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* ist die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten in beiden Studienarmen noch nicht erreicht, wodurch die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der Ereignisse näher an die mediane Behandlungsdauer rückt. Eine Verzerrung durch informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden.

In der Gesamtschau wird daher das Verzerrungspotenzial für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* als niedrig und für *Jegliche unerwünschten Ereignisse*, *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* und *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* als hoch eingestuft. Die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse ist mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

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.

Es werden zunächst die Ergebnisse für die Gesamtheit der unerwünschten Ereignisse für den 1., 2. und 3. Datenschnitt dargestellt. Darauf folgend werden die unerwünschten Ereignisse nach primärer SOC und den jeweiligen PT aufgeschlüsselt gezeigt.

Unerwünschte Ereignisse Gesamt

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALCYONE	Patienten n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^b [95 %-KI] p-Wert	HR ^c [95 %-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert ^d
Jegliche UE ^e							
1. Datenschnitt (12.06.2017)							
D-VMP	334/346 (96,5 %)	0,20 [0,13; 0,26]	0,97 [0,43; 2,18] p=1,0000	1,00 [0,97; 1,03] p=0,9420	-0,10 % [-2,80 %; 2,60 %] p=0,9425	1,25 [1,07; 1,46] p=0,0055	0,0024
VMP	342/354 (96,6 %)	0,26 [0,26; 0,33]					
2. Datenschnitt (12.10.2017)							
D-VMP	335/346 (96,8 %)	0,20 [0,13; 0,26]	1,07 [0,47; 2,45] p=1,0000	1,00 [0,98; 1,03] p=0,8714	0,20 % [-2,40 %; 2,90 %] p=0,8722	1,25 [1,06; 1,46] p=0,0059	0,0027
VMP	342/354 (96,6 %)	0,26 [0,26; 0,33]					
3. Datenschnitt (12.06.2018)							
D-VMP	335/346 (96,8 %)	0,20 [0,13; 0,26]	1,07 [0,47; 2,45] p=1,0000	1,00 [0,98; 1,03] p=0,8714	0,20 % [-2,40 %; 2,90 %] p=0,8722	1,25 [1,06; 1,46] p=0,0059	0,0027
VMP	342/354 (96,6 %)	0,26 [0,26; 0,33]					
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)							
1. Datenschnitt (12.06.2017)							
D-VMP	272/346 (78,6 %)	0,61 [0,49; 0,95]	1,04 [0,72; 1,50] p=0,8939	1,01 [0,93; 1,09] p=0,8210	0,70 % [-5,30 %; 6,70 %] p=0,8203	1,07 [0,90; 1,27] p=0,4252	0,4129
VMP	276/354 (78,0 %)	0,95 [0,72; 1,08]					
2. Datenschnitt (12.10.2017)							
D-VMP	272/346 (78,6 %)	0,61 [0,49; 0,95]	1,04 [0,72; 1,50] p=0,8939	1,01 [0,93; 1,09] p=0,8210	0,70 % [-5,30 %; 6,70 %] p=0,8203	1,07 [0,90; 1,27] p=0,4315	0,4191
VMP	276/354 (78,0 %)	0,95 [0,72; 1,08]					
3. Datenschnitt (12.06.2018)							
D-VMP	274/346 (79,2 %)	0,61 [0,49; 0,95]	1,08 [0,75; 1,56] p=0,7470	1,02 [0,94; 1,10] p=0,6776	1,30 % [-4,70 %; 7,30 %] p=0,6763	1,07 [0,90; 1,27] p=0,4315	0,4191
VMP	276/354 (78,0 %)	0,95 [0,72; 1,08]					

ALCYONE	Patienten n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^b [95 %-KI] p-Wert	HR ^c [95 %-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert ^d
Schwerwiegende UE							
1. Datenschnitt (12.06.2017)							
D-VMP	144/346 (41,6 %)	NA [18,73; NA]	1,51 [1,10; 2,07] p=0,0143	1,28 [1,06; 1,54] p=0,0115	9,00 % [2,10 %; 15,90 %] p=0,0109	1,20 [0,93; 1,54] p=0,1540	0,1513
VMP	115/354 (32,5 %)	NA [NA; NA]					
2. Datenschnitt (12.10.2017)							
D-VMP	145/346 (41,9 %)	NA [NA; NA]	1,53 [1,11; 2,10] p=0,0115	1,28 [1,06; 1,55] p=0,0092	9,30 % [2,40 %; 16,20 %] p=0,0087	1,20 [0,93; 1,54] p=0,1540	0,1513
VMP	115/354 (32,5 %)	NA [NA; NA]					
3. Datenschnitt (12.06.2018)							
D-VMP	151/346 (43,6 %)	NA [23,46; NA]	1,64 [1,20; 2,26] p=0,0027	1,34 [1,11; 1,61] p=0,0021	11,00 % [4,10 %; 18,00 %] p=0,0019	1,20 [0,93; 1,54] p=0,1540	0,1513
VMP	115/354 (32,5 %)	NA [NA; NA]					
UE, die zum Therapieabbruch führen							
1. Datenschnitt (12.06.2017)							
D-VMP	17/346 (4,9 %)	NA [NA; NA]	0,51 [0,27; 0,95] p=0,0444	0,55 [0,31; 0,96] p=0,0316	-4,10 % [-7,70 %; -0,40 %] p=0,0303	0,49 [0,27; 0,89] p=0,0183	0,0160
VMP	32/354 (9,0 %)	NA [NA; NA]					
2. Datenschnitt (12.10.2017)							
D-VMP	19/346 (5,5 %)	NA [NA; NA]	0,55 [0,30; 1,01] p=0,0703	0,59 [0,35; 1,01] p=0,0513	-3,80 % [-7,60 %; 0,00 %] p=0,0494	0,48 [0,26; 0,86] p=0,0134	0,0115
VMP	33/354 (9,3 %)	NA [NA; NA]					
3. Datenschnitt (12.06.2018)							
D-VMP	22/346 (6,4 %)	NA [NA; NA]	0,65 [0,37; 1,16] p=0,1856	0,69 [0,41; 1,14] p=0,1430	-2,90 % [-6,80 %; 1,00 %] p=0,1411	0,48 [0,26; 0,86] p=0,0134	0,0115
VMP	33/354 (9,3 %)	NA [NA; NA]					
a: Analyse-Population: Safety-Population.							
b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).							
c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.							
d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).							

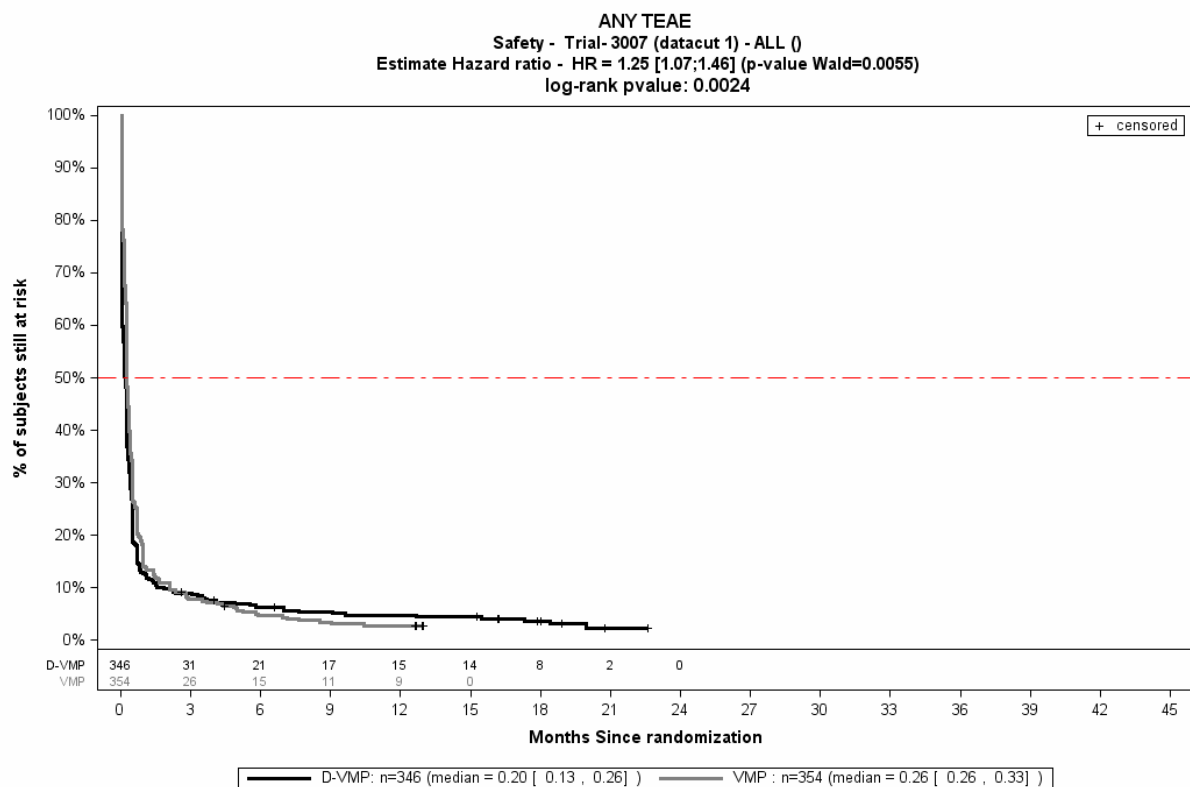
ALCYONE	Patienten n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^b [95 %-KI] p-Wert	HR ^c [95 %-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert ^d
e: Jegliche UE sind nur ergänzend dargestellt. Abkürzungen: CTCAE: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison. Quelle: Studienbericht 54767414MMY3007, Tabelle 24, Tabelle 29, und Tabelle 30 (45); 120-Tage-Sicherheitsbericht 54767414MMY3007, Tabelle 4, Tabelle 10 und Tabelle 11 (53); Bericht zum 3. Datenschnitt 54767414MMY3007, Tabelle TSFAE02AA_ASH, Tabelle TSFAE05AA_ASH und Tabelle TSFAE14_ASH (54); Janssen Zusatzanalysen (73).							

Jegliche unerwünschten Ereignisse werden zum 1. Datenschnitt von fast allen Studienteilnehmern sowohl im D-VMP-Arm als auch im VMP-Arm berichtet. Diese treten im D-VMP-Arm geringfügig eher jedoch nicht statistisch signifikant häufiger auf als im VMP-Arm. In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich ein signifikanter Unterschied zum Nachteil des D-VMP-Arms.

Zum 2. sowie zum 3. Datenschnitt bleibt dieses Ergebnis sowohl in Bezug auf die Häufigkeit als auch in Bezug auf die Signifikanz in der zeitadjustierten Analyse bestehen.

Bei der Betrachtung *Jeglicher unerwünschten Ereignisse* muss jedoch berücksichtigt werden, dass in diese Auswertung unabhängig von ihrem Schweregrad *alle* unerwünschten Ereignisse eingehen. Das bedeutet, dass in die Auswertung auch solche unerwünschten Ereignisse eingehen, die nicht patientenrelevant sind. Daher werden *Jegliche unerwünschten Ereignisse* nur ergänzend dargestellt.

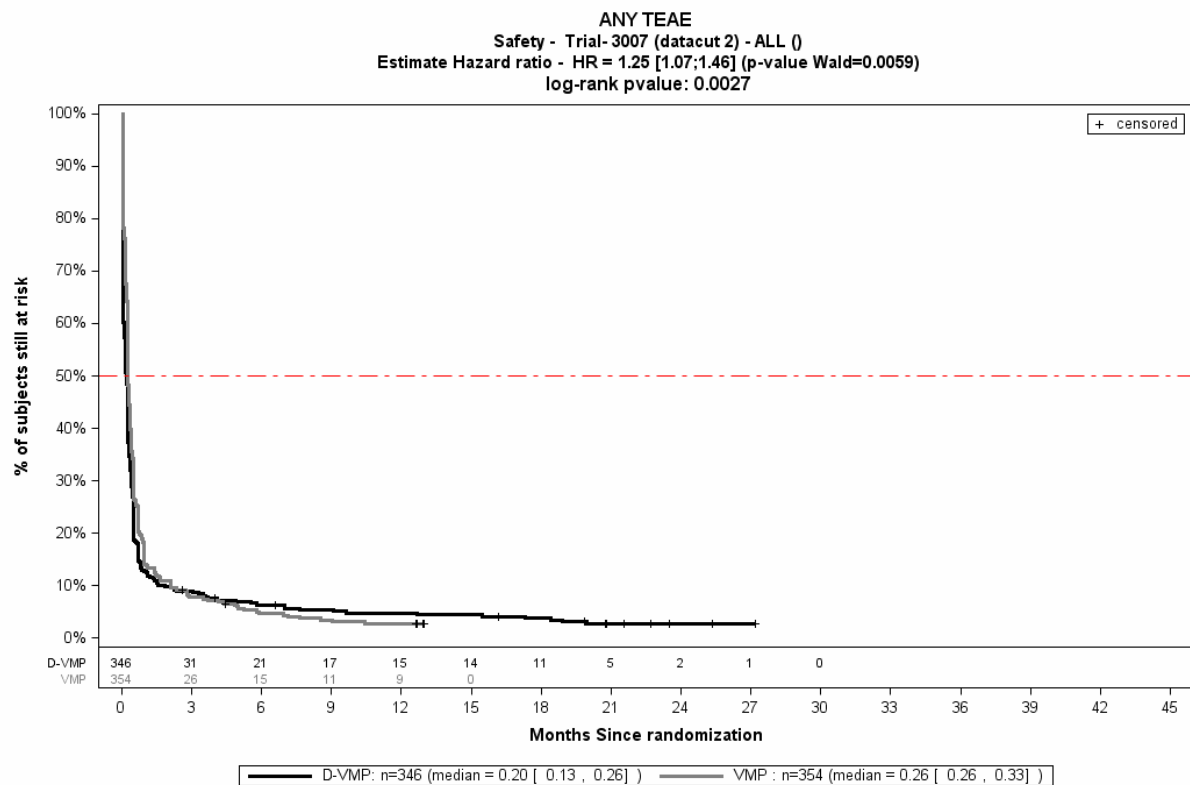
Die Abbildung 4-20, die Abbildung 4-21 und die Abbildung 4-22 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die Safety-Population für den 1., 2. und 3. Datenschnitt.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

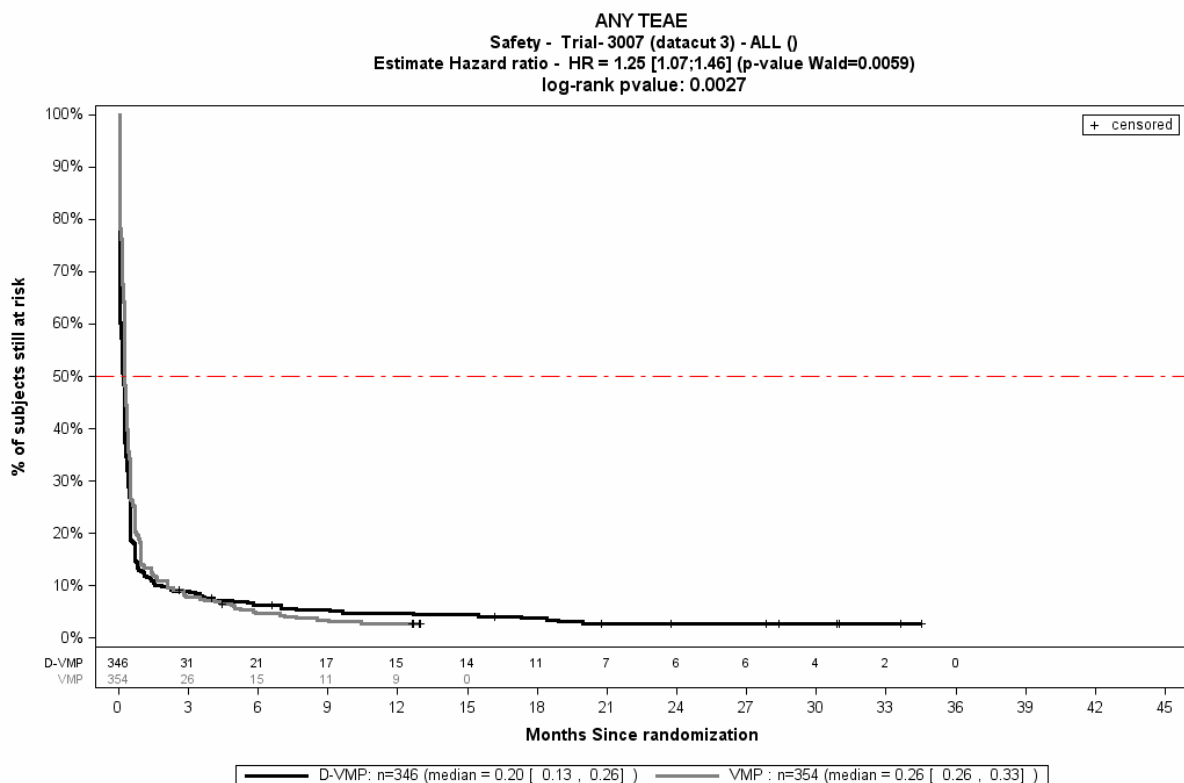
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse*,
1. Datenschnitt, Safety-Population



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse*,
2. Datenschnitt, Safety-Population



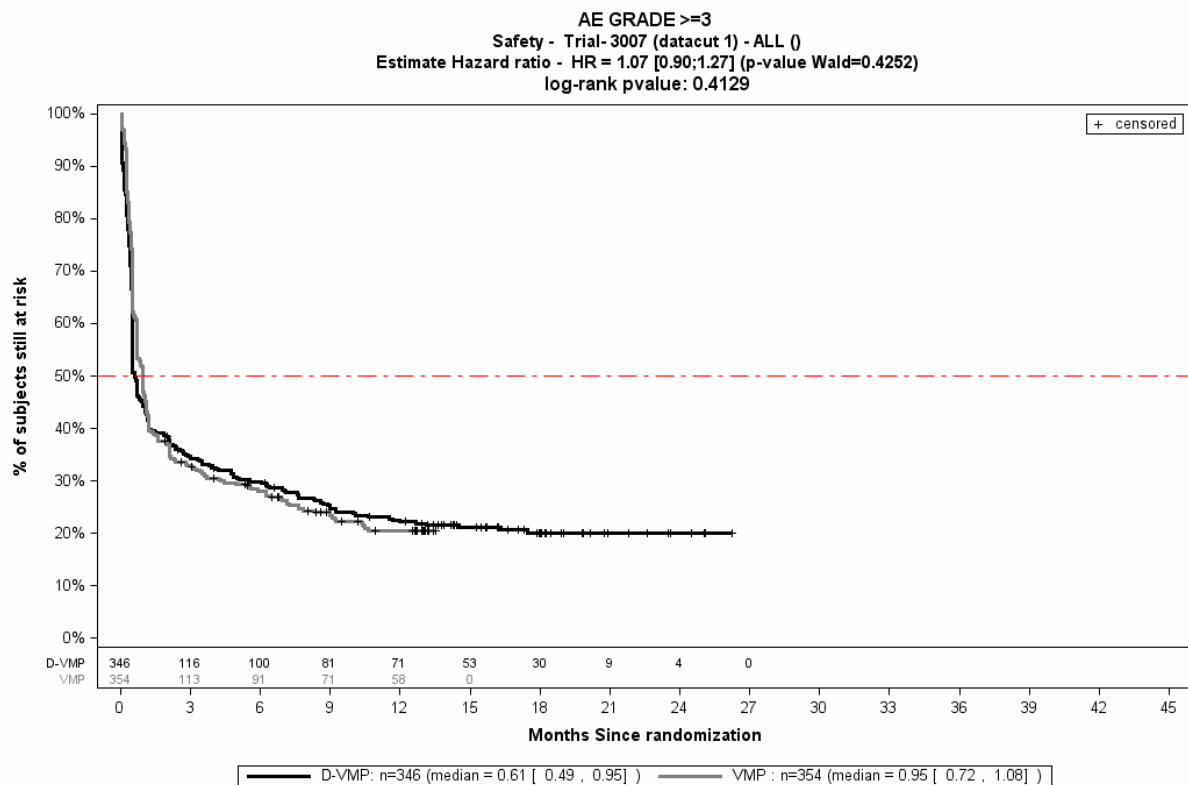
Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für *Jegliche unerwünschten Ereignisse*,
3. Datenschnitt, Safety-Population

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) treten zum 1. Datenschnitt nicht signifikant häufiger in einem der beiden Studienarme auf. Auch in der zeitadjustierten Analyse ist kein signifikantes Ergebnis festzustellen.

Zum 2. sowie zum 3. Datenschnitt bleibt dieses Ergebnis sowohl in Bezug auf die Häufigkeit als auch in Bezug auf die Nicht-Signifikanz in der zeitadjustierten Analyse bestehen.

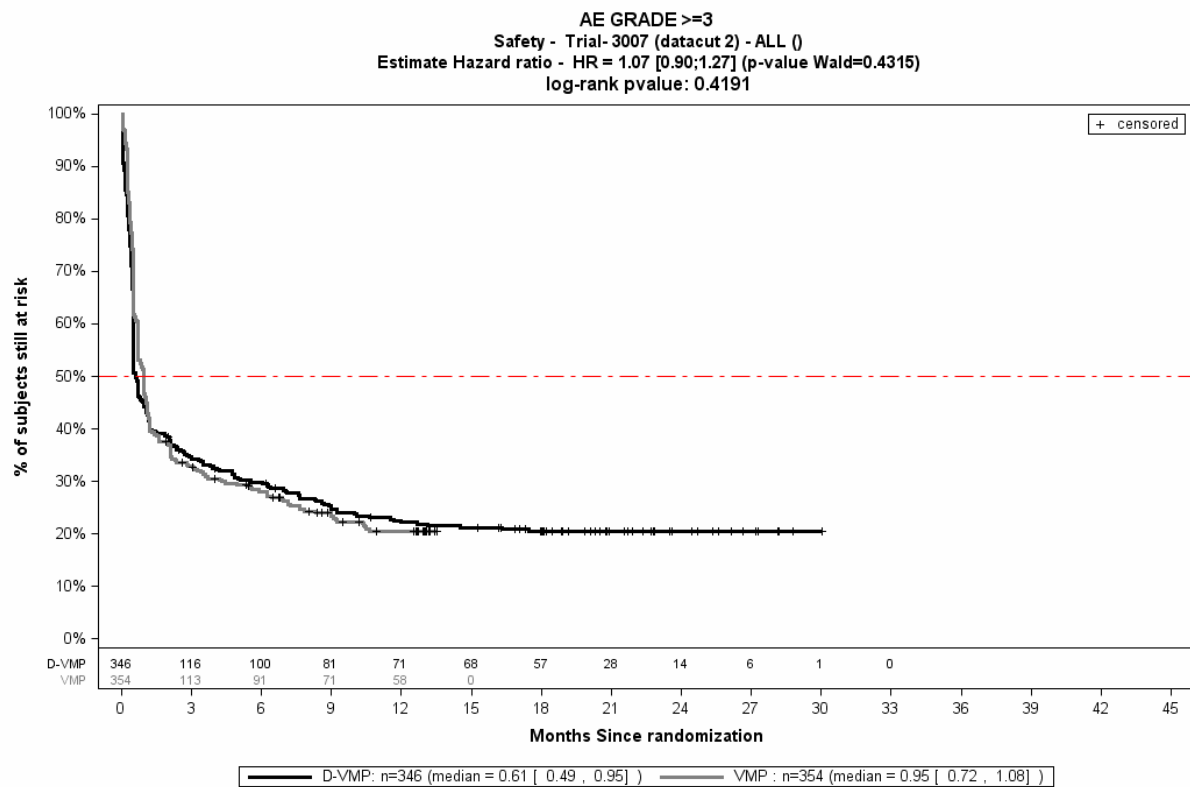
Die Abbildung 4-23, die Abbildung 4-24 und die Abbildung 4-25 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* für die Safety-Population für den 1., 2. und 3. Datenschnitt.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

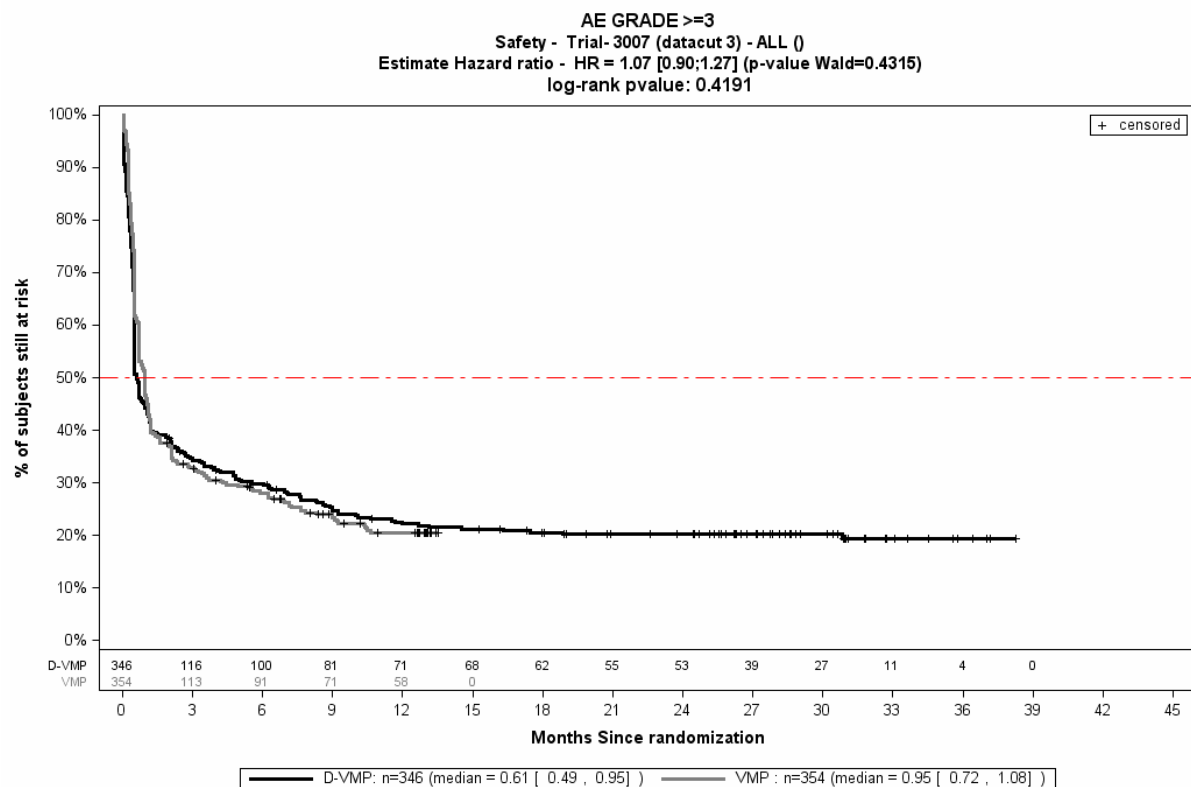
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)*, 1. Datenschnitt, Safety-Population



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)*, 2. Datenschnitt, Safety-Population



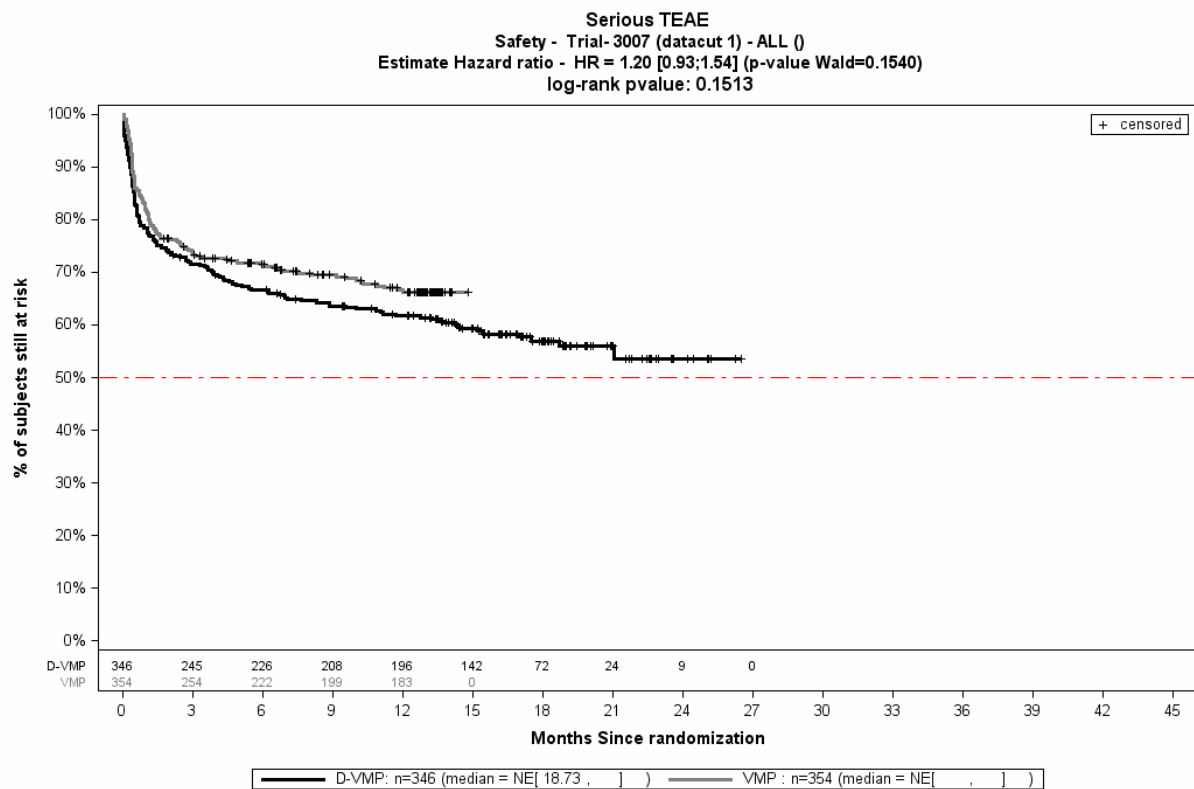
Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)*, 3. Datenschnitt, Safety-Population

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse treten zum 1. Datenschnitt im D-VMP-Arm signifikant häufiger auf als im VMP-Arm. Dieser signifikante Unterschied ist in der zeitadjustierten Analyse nicht mehr nachweisbar.

Zum 2. sowie zum 3. Datenschnitt bleibt dieses Ergebnis sowohl in Bezug auf die Häufigkeit als auch in Bezug auf die Nicht-Signifikanz in der zeitadjustierten Analyse bestehen.

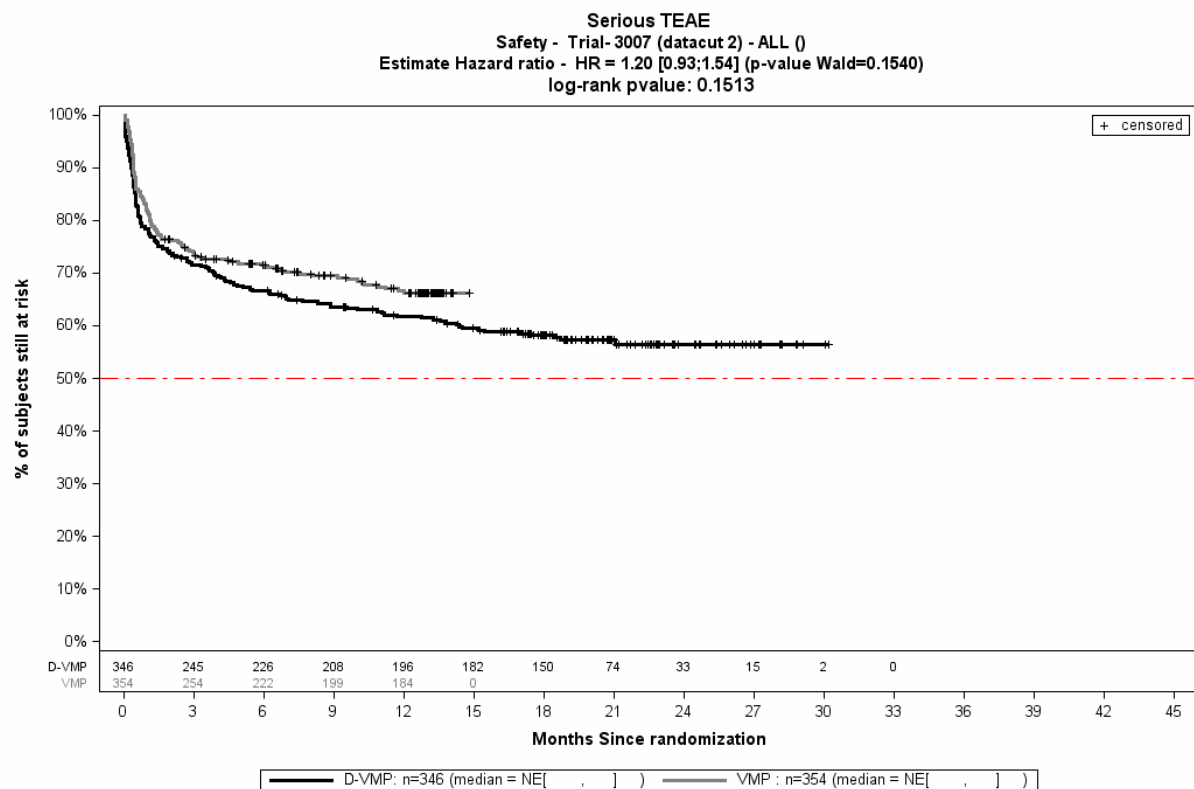
Die Abbildung 4-26, Abbildung 4-27 und die Abbildung 4-28 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* für die Safety-Population für den 1., 2. und 3. Datenschnitt.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht erreicht; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

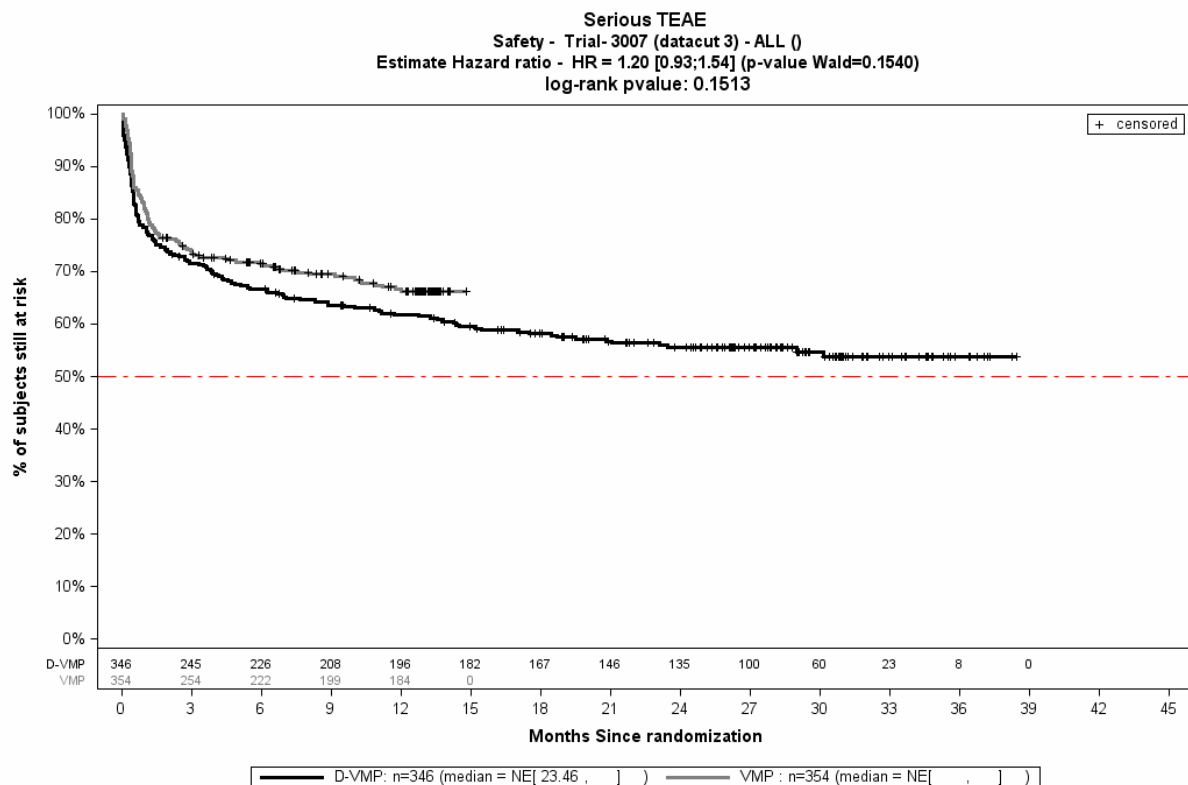
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*,
 1. Datenschnitt, Safety-Population



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht erreicht; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*,
 2. Datenschnitt, Safety-Population



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht erreicht; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison

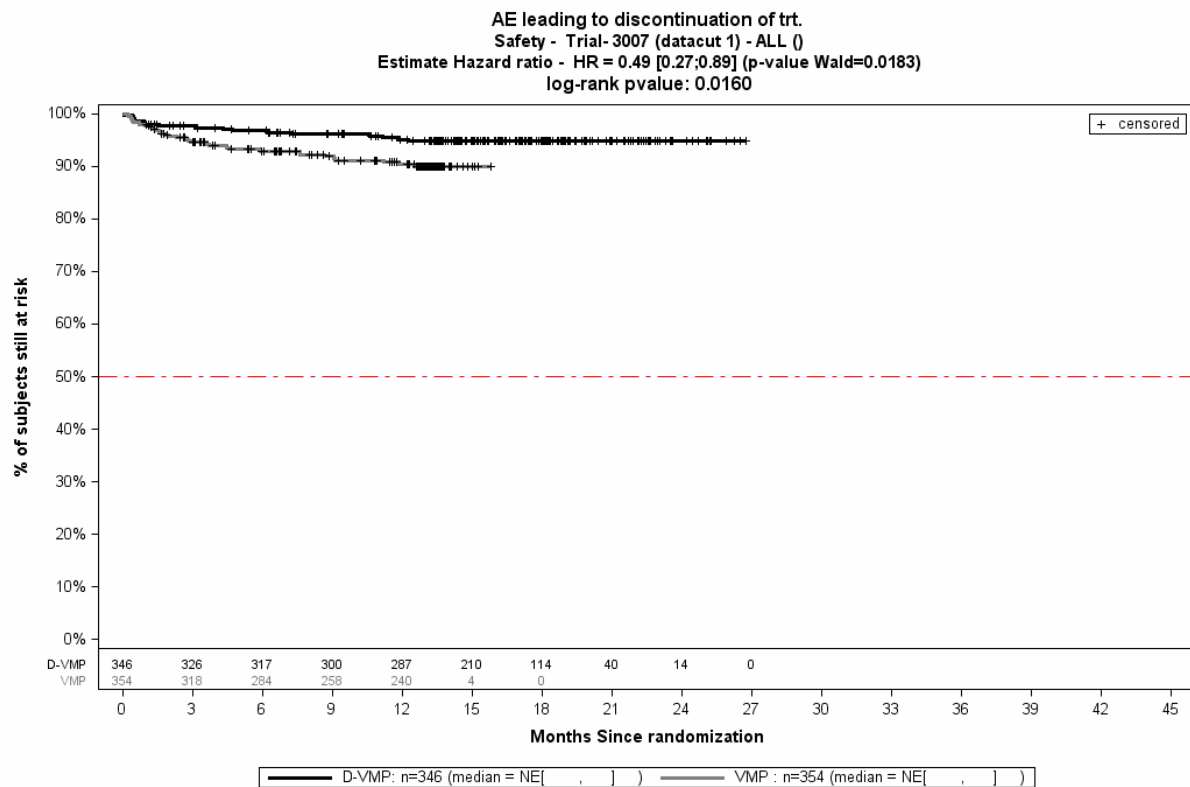
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*,
 3. Datenschnitt, Safety-Population

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen sind zum 1. Datenschnitt signifikant häufiger im VMP-Arm als im D-VMP-Arm zu verzeichnen. In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich ein signifikanter Unterschied zum Vorteil des D-VMP-Arms.

Zum 2. sowie zum 3. Datenschnitt ist in Bezug auf die Häufigkeit kein signifikanter Unterschied mehr zu verzeichnen. In den zeitadjustierten Analysen ist jedoch weiterhin ein statistisch signifikanter Vorteil für den D-VMP-Arm festzustellen.

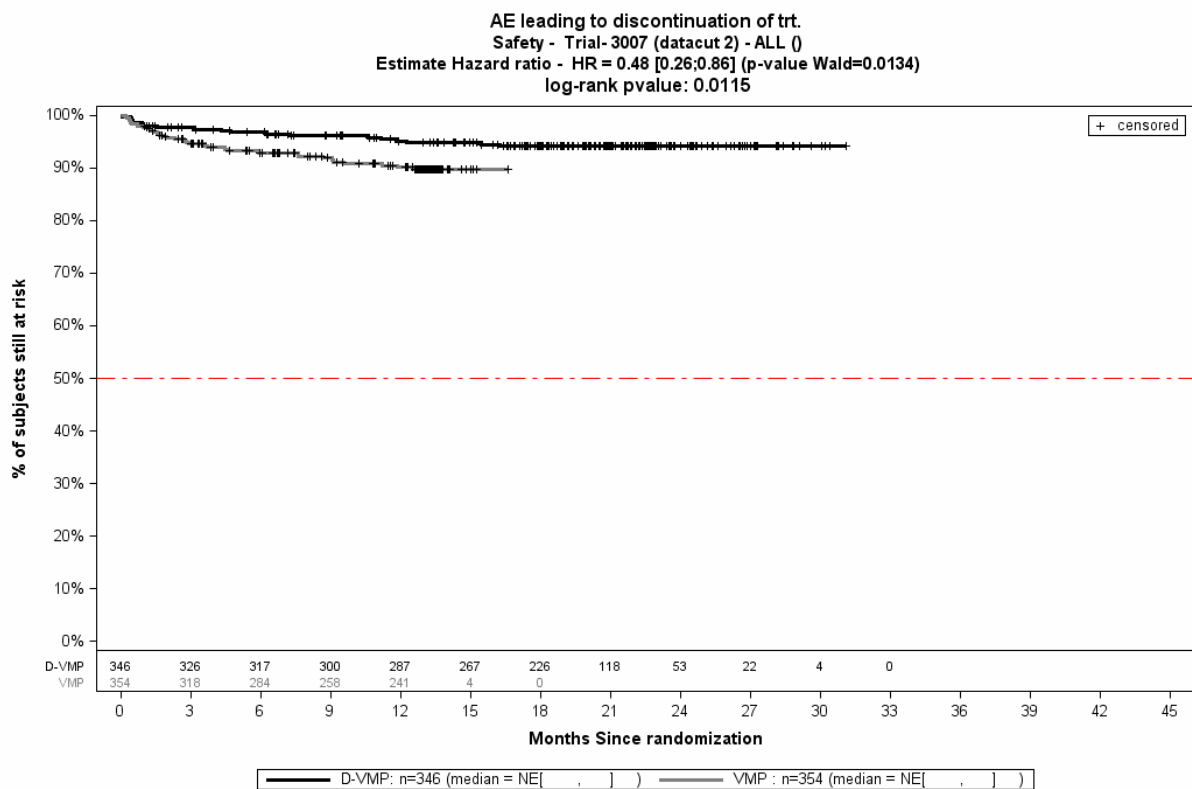
Die Abbildung 4-29, die Abbildung 4-30 und die Abbildung 4-31 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* für die Safety-Population für den 1., 2. und 3. Datenschnitt.



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht erreicht; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

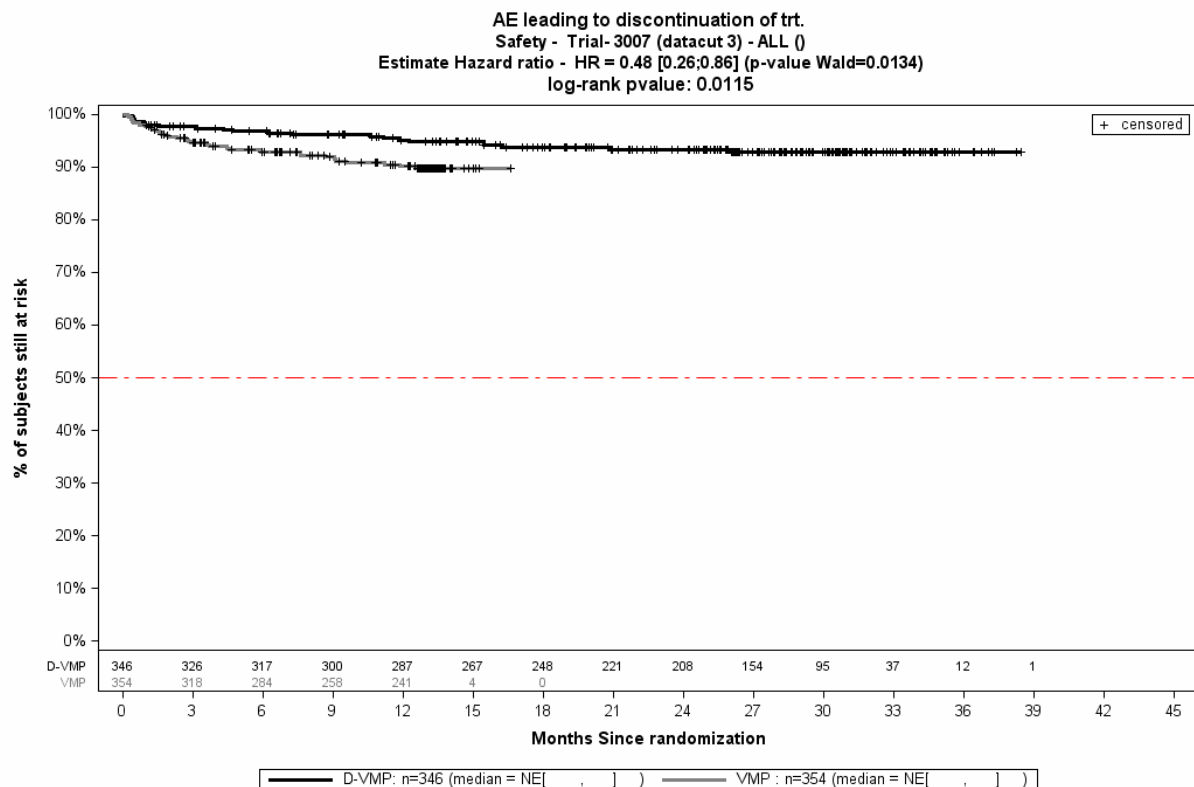
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, 1. Datenschnitt, Safety-Population



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht erreicht; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, 2. Datenschnitt, Safety-Population



Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht erreicht; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, 3. Datenschnitt, Safety-Population

Unerwünschte Ereignisse Detaildarstellung der primären SOC und zugehörigen PT

Im Folgenden werden die aufgetretenen *Unerwünschten Ereignisse* nach primärer SOC und zugehörigem PT gemäß MedDRA dargestellt. Hierbei erfolgt die Darstellung unter Verwendung des jeweils angegebenen Schwellenwertes für die Häufigkeit in mindestens einer der beiden Behandlungsgruppen.

- Jegliche unerwünschten Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 10 %
- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Häufigkeit ≥ 5 %
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 2 %
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen mit einer Häufigkeit ≥ 1 %

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

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Verträglichkeit – Jegliche unerwünschten Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 10 % nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 1. Datenschnitt

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
Gesamte SOC	254/346 (73,4 %)	0,49 [0,49; 0,72]	269/354 (76,0 %)	0,72 [0,49; 0,95]	0,87 [0,62; 1,23] p=0,4852	0,97 [0,89; 1,05] p=0,4323	-2,60 % [-9,00 %; 3,80 %] p=0,4328	1,00 [0,84; 1,19] p=0,9806	0,9797
Neutropenie	172/346 (49,7 %)	10,38 [5,55; NA]	186/354 (52,5 %)	6,24 [3,52; 11,76]	0,90 [0,67; 1,20] p=0,5120	0,95 [0,82; 1,10] p=0,4648	-2,80 % [-10,20 %; 4,60 %] p=0,4643	0,91 [0,74; 1,13] p=0,3994	0,3911
Thrombozytopenie	169/346 (48,8 %)	NA [4,99; NA]	190/354 (53,7 %)	7,66 [2,10; 11,20]	0,83 [0,61; 1,12] p=0,2413	0,91 [0,79; 1,05] p=0,2123	-4,70 % [-12,00 %; 2,70 %] p=0,2135	0,88 [0,71; 1,08] p=0,2279	0,2125
Anämie	97/346 (28,0 %)	NA [NA; NA]	133/354 (37,6 %)	NA [NA; NA]	0,64 [0,47; 0,89] p=0,0084	0,74 [0,60; 0,92] p=0,0067	-9,60 % [-16,50 %; -2,70 %] p=0,0063	0,66 [0,51; 0,86] p=0,0024	0,0021
Leukopenie	46/346 (13,3 %)	NA [NA; NA]	53/354 (15,0 %)	NA [NA; NA]	0,87 [0,57; 1,35] p=0,6155	0,89 [0,62; 1,28] p=0,5404	-1,60 % [-6,70 %; 3,50 %] p=0,5375	0,86 [0,58; 1,28] p=0,4700	0,4670
Lymphopenie	37/346 (10,7 %)	NA [NA; NA]	36/354 (10,2 %)	NA [NA; NA]	1,08 [0,66; 1,77] p=0,8668	1,07 [0,70; 1,63] p=0,7695	0,70 % [-3,80 %; 5,10 %] p=0,7678	1,07 [0,67; 1,70] p=0,7753	0,7748

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Gesamte SOC	231/346 (66,8 %)	6,44 [4,76; 8,44]	170/354 (48,0 %)	10,64 [8,21; NA]	2,16 [1,59; 2,93] p<0,0001	1,39 [1,22; 1,58] p<0,0001	18,70 % [11,50 %; 25,90 %] p<0,0001	1,42 [1,16; 1,74] p=0,0006	0,0006
Infektion der oberen Atemwege	91/346 (26,3 %)	NA [NA; NA]	49/354 (13,8 %)	NA [NA; NA]	2,22 [1,51; 3,26] p<0,0001	1,91 [1,39; 2,61] p<0,0001	12,50 % [6,60 %; 18,40 %] p<0,0001	1,78 [1,25; 2,53] p=0,0014	0,0012
Pneumonie	53/346 (15,3 %)	NA [NA; NA]	17/354 (4,8 %)	NA [NA; NA]	3,72 [2,08; 6,65] p<0,0001	3,18 [1,89; 5,34] p<0,0001	10,50 % [6,10 %; 14,80 %] p<0,0001	2,86 [1,65; 4,97] p=0,0002	<0,0001
Bronchitis	50/346 (14,5 %)	NA [NA; NA]	27/354 (7,6 %)	NA [NA; NA]	2,05 [1,25; 3,38] p=0,0054	1,89 [1,22; 2,95] p=0,0039	6,80 % [2,20 %; 11,40 %] p=0,0038	1,37 [0,84; 2,24] p=0,2089	0,2070
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
Gesamte SOC	194/346 (56,1 %)	5,52 [2,17; 10,19]	184/354 (52,0 %)	9,00 [4,76; NA]	1,20 [0,89; 1,63] p=0,2695	1,08 [0,95; 1,24] p=0,2376	4,30 % [-2,80 %; 11,50 %] p=0,2354	1,15 [0,94; 1,41] p=0,1751	0,1710
Fieber	80/346 (23,1 %)	NA [NA; NA]	74/354 (20,9 %)	NA [NA; NA]	1,14 [0,80; 1,64] p=0,5182	1,11 [0,84; 1,47] p=0,4611	2,30 % [-3,80 %; 8,40 %] p=0,4603	1,12 [0,81; 1,54] p=0,4877	0,4863
Ödem peripher	62/346 (17,9 %)	NA [NA; NA]	39/354 (11,0 %)	NA [NA; NA]	1,77 [1,15; 2,72] p=0,0117	1,64 [1,13; 2,38] p=0,0088	7,00 % [1,80 %; 12,20 %] p=0,0087	1,61 [1,08; 2,41] p=0,0196	0,0183
Ermüdung	48/346 (13,9 %)	NA [NA; NA]	51/354 (14,4 %)	NA [NA; NA]	0,96 [0,63; 1,48] p=0,9557	0,97 [0,67; 1,39] p=0,8689	-0,40 % [-5,60 %; 4,70 %] p=0,8695	0,89 [0,60; 1,32] p=0,5530	0,5521

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Asthenie	40/346 (11,6 %)	NA [NA; NA]	42/354 (11,9 %)	NA [NA; NA]	0,97 [0,61; 1,55] p=0,9936	0,97 [0,65; 1,45] p=0,8982	-0,30 % [-5,00 %; 4,40 %] p=0,8982	0,90 [0,58; 1,39] p=0,6268	0,6259
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Gesamte SOC	191/346 (55,2 %)	6,90 [3,02; 14,52]	192/354 (54,2 %)	4,96 [2,92; 10,64]	1,05 [0,78; 1,42] p=0,8123	1,02 [0,89; 1,17] p=0,7532	1,20 % [-6,10 %; 8,40 %] p=0,7526	0,98 [0,80; 1,20] p=0,8352	0,8338
Diarrhoe	82/346 (23,7 %)	NA [NA; NA]	87/354 (24,6 %)	NA [NA; NA]	0,96 [0,68; 1,36] p=0,8992	0,97 [0,75; 1,26] p=0,8291	-0,70 % [-7,00 %; 5,60 %] p=0,8294	0,93 [0,69; 1,26] p=0,6402	0,6395
Übelkeit	72/346 (20,8 %)	NA [NA; NA]	76/354 (21,5 %)	NA [NA; NA]	0,96 [0,66; 1,39] p=0,9041	0,97 [0,73; 1,28] p=0,8301	-0,70 % [-6,60 %; 5,30 %] p=0,8298	0,93 [0,67; 1,29] p=0,6697	0,6681
Obstipation	63/346 (18,2 %)	NA [NA; NA]	65/354 (18,4 %)	NA [NA; NA]	1,00 [0,68; 1,46] p=1,0000	1,00 [0,73; 1,36] p=0,9811	-0,10 % [-5,80 %; 5,60 %] p=0,9812	0,96 [0,68; 1,36] p=0,8310	0,8307
Erbrechen	59/346 (17,1 %)	NA [NA; NA]	55/354 (15,5 %)	NA [NA; NA]	1,12 [0,75; 1,67] p=0,6550	1,10 [0,78; 1,54] p=0,5832	1,50 % [-4,00 %; 7,00 %] p=0,5845	1,07 [0,74; 1,54] p=0,7279	0,7273
Erkrankungen des Nervensystems									
Gesamte SOC	164/346 (47,4 %)	18,86 [6,41; NA]	180/354 (50,8 %)	5,88 [4,17; NA]	0,87 [0,65; 1,17] p=0,4028	0,93 [0,80; 1,08] p=0,3618	-3,40 % [-10,80 %; 3,90 %] p=0,3610	0,84 [0,68; 1,05] p=0,1247	0,1220
Periphere sensorische Neuropathie	98/346 (28,3 %)	NA [NA; NA]	121/354 (34,2 %)	NA [NA; NA]	0,76 [0,55; 1,05] p=0,1094	0,83 [0,66; 1,03] p=0,0928	-5,90 % [-12,70 %; 1,00 %] p=0,0918	0,73 [0,56; 0,95] p=0,0217	0,0208

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen									
Gesamte SOC	134/346 (38,7 %)	NA [18,89; NA]	116/354 (32,8 %)	NA [NA; NA]	1,30 [0,95; 1,77] p=0,1235	1,18 [0,97; 1,43] p=0,1056	5,80 % [-1,20 %; 12,80 %] p=0,1044	1,02 [0,79; 1,32] p=0,8677	0,8674
Rückenschmerzen	48/346 (13,9 %)	NA [NA; NA]	42/354 (11,9 %)	NA [NA; NA]	1,19 [0,76; 1,86] p=0,5079	1,17 [0,79; 1,71] p=0,4387	2,00 % [-3,00 %; 6,90 %] p=0,4375	0,97 [0,64; 1,50] p=0,9081	0,9081
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums									
Gesamte SOC	132/346 (38,2 %)	NA [NA; NA]	74/354 (20,9 %)	NA [NA; NA]	2,37 [1,69; 3,32] p<0,0001	1,84 [1,44; 2,34] p<0,0001	17,40 % [10,80 %; 24,00 %] p<0,0001	1,91 [1,43; 2,55] p<0,0001	<0,0001
Husten	52/346 (15,0 %)	NA [NA; NA]	27/354 (7,6 %)	NA [NA; NA]	2,11 [1,30; 3,43] p=0,0028	1,98 [1,26; 3,09] p=0,0020	7,40 % [2,70 %; 12,10 %] p=0,0021	1,77 [1,10; 2,84] p=0,0183	0,0165
Dyspnoe	43/346 (12,4 %)	NA [NA; NA]	16/354 (4,5 %)	NA [NA; NA]	3,05 [1,67; 5,56] p=0,0002	2,74 [1,58; 4,75] p=0,0002	7,90 % [3,80 %; 11,90 %] p=0,0001	2,60 [1,45; 4,64] p=0,0013	0,0008
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen									
Gesamte SOC	125/346 (36,1 %)	NA [NA; NA]	125/354 (35,3 %)	NA [NA; NA]	1,04 [0,76; 1,43] p=0,8664	1,03 [0,84; 1,25] p=0,8042	0,90 % [-6,10 %; 7,90 %] p=0,8033	0,99 [0,77; 1,27] p=0,9263	0,9259
Appetit vermindert	40/346 (11,6 %)	NA [NA; NA]	46/354 (13,0 %)	NA [NA; NA]	0,88 [0,55; 1,41] p=0,6830	0,90 [0,61; 1,32] p=0,5980	-1,30 % [-6,00 %; 3,40 %] p=0,5961	0,88 [0,57; 1,34] p=0,5368	0,5349

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes									
Gesamte SOC	83/346 (24,0 %)	NA [NA; NA]	97/354 (27,4 %)	NA [NA; NA]	0,84 [0,59; 1,18] p=0,3563	0,88 [0,68; 1,13] p=0,3126	-3,30 % [-9,70 %; 3,10 %] p=0,3126	0,77 [0,57; 1,03] p=0,0789	0,0764
Ausschlag	29/346 (8,4 %)	NA [NA; NA]	39/354 (11,0 %)	NA [NA; NA]	0,75 [0,45; 1,24] p=0,3105	0,77 [0,48; 1,21] p=0,2539	-2,60 % [-6,90 %; 1,80 %] p=0,2519	0,72 [0,45; 1,17] p=0,1911	0,1888
Gefäßerkrankungen									
Gesamte SOC	80/346 (23,1 %)	NA [NA; NA]	52/354 (14,7 %)	NA [NA; NA]	1,76 [1,19; 2,59] p=0,0059	1,57 [1,15; 2,15] p=0,0045	8,40 % [2,60 %; 14,10 %] p=0,0042	1,57 [1,11; 2,24] p=0,0118	0,0109
Hypertonie	35/346 (10,1 %)	NA [NA; NA]	11/354 (3,1 %)	NA [NA; NA]	3,53 [1,76; 7,09] p=0,0003	3,24 [1,67; 6,25] p=0,0002	7,00 % [3,30 %; 10,60 %] p=0,0002	3,23 [1,64; 6,39] p=0,0007	0,0003
Untersuchungen									
Gesamte SOC	61/346 (17,6 %)	NA [NA; NA]	75/354 (21,2 %)	NA [NA; NA]	0,79 [0,54; 1,16] p=0,2629	0,83 [0,61; 1,13] p=0,2243	-3,60 % [-9,40 %; 2,20 %] p=0,2279	0,74 [0,52; 1,04] p=0,0839	0,0819
Psychiatrische Erkrankungen									
Gesamte SOC	59/346 (17,1 %)	NA [NA; NA]	61/354 (17,2 %)	NA [NA; NA]	1,00 [0,67; 1,48] p=1,0000	1,00 [0,72; 1,38] p=0,9813	-0,10 % [-5,60 %; 5,40 %] p=0,9813	0,91 [0,63; 1,30] p=0,6016	0,5995

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
Gesamte SOC	55/346 (15,9 %)	NA [NA; NA]	38/354 (10,7 %)	NA [NA; NA]	1,59 [1,02; 2,50] p=0,0537	1,48 [1,01; 2,17] p=0,0416	5,10 % [0,20 %; 10,10 %] p=0,0414	1,24 [0,81; 1,89] p=0,3314	0,3305
Herzerkrankungen									
Gesamte SOC	51/346 (14,7 %)	NA [NA; NA]	40/354 (11,3 %)	NA [NA; NA]	1,34 [0,86; 2,07] p=0,2275	1,29 [0,88; 1,91] p=0,1875	3,40 % [-1,70 %; 8,40 %] p=0,1920	1,11 [0,72; 1,69] p=0,6396	0,6385
Erkrankungen der Nieren und Harnwege									
Gesamte SOC	39/346 (11,3 %)	NA [NA; NA]	39/354 (11,0 %)	NA [NA; NA]	1,02 [0,63; 1,64] p=1,0000	1,02 [0,67; 1,54] p=0,9360	0,20 % [-4,40 %; 4,80 %] p=0,9359	0,95 [0,61; 1,49] p=0,8250	0,8249
Augenerkrankungen									
Gesamte SOC	38/346 (11,0 %)	NA [NA; NA]	29/354 (8,2 %)	15,28 [15,28; NA]	1,39 [0,83; 2,32] p=0,2550	1,34 [0,85; 2,12] p=0,2054	2,80 % [-1,50 %; 7,10 %] p=0,2037	1,19 [0,73; 1,95] p=0,4891	0,4883
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison.									

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Quelle: Studienbericht MMY3007, Tabelle TSFAE02A (45); Janssen Zusatzanalysen (73).									

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Verträglichkeit – Jegliche unerwünschten Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 10 % nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 2. Datenschnitt

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
Gesamte SOC	254/346 (73,4 %)	0,49 [0,49; 0,72]	269/354 (76,0 %)	0,72 [0,49; 0,95]	0,87 [0,62; 1,23] p=0,4852	0,97 [0,89; 1,05] p=0,4323	-2,60 % [-9,00 %; 3,80 %] p=0,4328	1,00 [0,84; 1,19] p=0,9898	0,9893
Neutropenie	172/346 (49,7 %)	10,38 [5,55; NA]	186/354 (52,5 %)	6,24 [3,52; 11,76]	0,90 [0,67; 1,20] p=0,5120	0,95 [0,82; 1,10] p=0,4648	-2,80 % [-10,20 %; 4,60 %] p=0,4643	0,91 [0,74; 1,13] p=0,3994	0,3911
Thrombozytopenie	169/346 (48,8 %)	NA [4,99; NA]	190/354 (53,7 %)	7,66 [2,10; 11,20]	0,83 [0,61; 1,12] p=0,2413	0,91 [0,79; 1,05] p=0,2123	-4,70 % [-12,00 %; 2,70 %] p=0,2135	0,88 [0,71; 1,08] p=0,2261	0,2105
Anämie	100/346 (28,9 %)	NA [NA; NA]	133/354 (37,6 %)	NA [NA; NA]	0,67 [0,49; 0,92] p=0,0173	0,77 [0,62; 0,95] p=0,0140	-8,70 % [-15,60 %; -1,80 %] p=0,0134	0,66 [0,51; 0,86] p=0,0024	0,0021
Leukopenie	46/346 (13,3 %)	NA [NA; NA]	53/354 (15,0 %)	NA [NA; NA]	0,87 [0,57; 1,35] p=0,6155	0,89 [0,62; 1,28] p=0,5404	-1,60 % [-6,70 %; 3,50 %] p=0,5375	0,86 [0,58; 1,28] p=0,4700	0,4670

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Lymphopenie	38/346 (11,0 %)	NA [29,41; NA]	36/354 (10,2 %)	NA [NA; NA]	1,11 [0,68; 1,82] p=0,7752	1,09 [0,72; 1,67] p=0,6815	0,90 % [-3,50 %; 5,40 %] p=0,6797	1,07 [0,67; 1,70] p=0,7725	0,7719
Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Gesamte SOC	238/346 (68,8 %)	6,44 [4,76; 8,35]	170/354 (48,0 %)	10,64 [8,21; NA]	2,38 [1,74; 3,24] p<0,0001	1,43 [1,26; 1,63] p<0,0001	20,70 % [13,60 %; 27,90 %] p<0,0001	1,43 [1,17; 1,75] p=0,0004	0,0004
Infektion der oberen Atemwege	92/346 (26,6 %)	NA [NA; NA]	49/354 (13,8 %)	NA [NA; NA]	2,26 [1,54; 3,31] p<0,0001	1,93 [1,41; 2,64] p<0,0001	12,80 % [6,90 %; 18,70 %] p<0,0001	1,78 [1,25; 2,53] p=0,0014	0,0012
Pneumonie	54/346 (15,6 %)	NA [NA; NA]	17/354 (4,8 %)	NA [NA; NA]	3,81 [2,13; 6,79] p<0,0001	3,24 [1,93; 5,44] p<0,0001	10,80 % [6,40 %; 15,10 %] p<0,0001	2,86 [1,64; 4,97] p=0,0002	<0,0001
Bronchitis	53/346 (15,3 %)	NA [NA; NA]	27/354 (7,6 %)	NA [NA; NA]	2,20 [1,34; 3,60] p=0,0019	2,01 [1,30; 3,11] p=0,0014	7,70 % [3,00 %; 12,40 %] p=0,0013	1,41 [0,86; 2,29] p=0,1697	0,1677
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
Gesamte SOC	199/346 (57,5 %)	5,52 [2,17; 10,19]	184/354 (52,0 %)	9,00 [4,76; NA]	1,28 [0,94; 1,74] p=0,1349	1,11 [0,97; 1,27] p=0,1161	5,80 % [-1,40 %; 12,90 %] p=0,1138	1,15 [0,94; 1,41] p=0,1738	0,1697
Fieber	81/346 (23,4 %)	NA [NA; NA]	74/354 (20,9 %)	NA [NA; NA]	1,16 [0,81; 1,66] p=0,4642	1,12 [0,85; 1,48] p=0,4106	2,60 % [-3,60 %; 8,70 %] p=0,4099	1,12 [0,81; 1,54] p=0,4877	0,4863

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Ödem peripher	64/346 (18,5 %)	NA [NA; NA]	39/354 (11,0 %)	NA [NA; NA]	1,83 [1,19; 2,82] p=0,0067	1,69 [1,16; 2,44] p=0,0050	7,50 % [2,30 %; 12,80 %] p=0,0049	1,61 [1,08; 2,42] p=0,0195	0,0183
Ermüdung	52/346 (15,0 %)	NA [NA; NA]	51/354 (14,4 %)	NA [NA; NA]	1,06 [0,70; 1,61] p=0,8775	1,05 [0,73; 1,50] p=0,7941	0,70 % [-4,60 %; 5,90 %] p=0,7949	0,89 [0,60; 1,32] p=0,5562	0,5553
Asthenie	40/346 (11,6 %)	NA [NA; NA]	43/354 (12,1 %)	NA [NA; NA]	0,94 [0,59; 1,50] p=0,9001	0,95 [0,64; 1,42] p=0,8066	-0,60 % [-5,30 %; 4,10 %] p=0,8065	0,88 [0,56; 1,35] p=0,5498	0,5486
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Gesamte SOC	192/346 (55,5 %)	6,90 [3,02; 13,14]	192/354 (54,2 %)	4,96 [2,92; 10,64]	1,06 [0,79; 1,44] p=0,7479	1,03 [0,90; 1,17] p=0,6903	1,50 % [-5,80 %; 8,70 %] p=0,6897	0,98 [0,80; 1,20] p=0,8352	0,8338
Diarrhoe	85/346 (24,6 %)	NA [NA; NA]	87/354 (24,6 %)	NA [NA; NA]	1,01 [0,71; 1,43] p=1,0000	1,01 [0,78; 1,30] p=0,9608	0,20 % [-6,20 %; 6,50 %] p=0,9609	0,93 [0,69; 1,26] p=0,6384	0,6377
Übelkeit	72/346 (20,8 %)	NA [NA; NA]	76/354 (21,5 %)	NA [NA; NA]	0,96 [0,66; 1,39] p=0,9041	0,97 [0,73; 1,28] p=0,8301	-0,70 % [-6,60 %; 5,30 %] p=0,8298	0,93 [0,67; 1,29] p=0,6697	0,6681
Obstipation	63/346 (18,2 %)	NA [NA; NA]	65/354 (18,4 %)	NA [NA; NA]	1,00 [0,68; 1,46] p=1,0000	1,00 [0,73; 1,36] p=0,9811	-0,10 % [-5,80 %; 5,60 %] p=0,9812	0,96 [0,68; 1,36] p=0,8307	0,8303
Erbrechen	59/346 (17,1 %)	NA [NA; NA]	55/354 (15,5 %)	NA [NA; NA]	1,12 [0,75; 1,67] p=0,6550	1,10 [0,78; 1,54] p=0,5832	1,50 % [-4,00 %; 7,00 %] p=0,5845	1,07 [0,74; 1,54] p=0,7279	0,7273

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Erkrankungen des Nervensystems									
Gesamte SOC	167/346 (48,3 %)	16,16 [6,41; NA]	181/354 (51,1 %)	5,88 [4,17; 12,71]	0,89 [0,66; 1,20] p=0,4997	0,94 [0,81; 1,10] p=0,4530	-2,80 % [-10,20 %; 4,50 %] p=0,4525	0,84 [0,68; 1,04] p=0,1192	0,1166
Periphere sensorische Neuropathie	98/346 (28,3 %)	NA [NA; NA]	121/354 (34,2 %)	NA [NA; NA]	0,76 [0,55; 1,05] p=0,1094	0,83 [0,66; 1,03] p=0,0928	-5,90 % [-12,70 %; 1,00 %] p=0,0918	0,73 [0,56; 0,95] p=0,0216	0,0206
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen									
Gesamte SOC	142/346 (41,0 %)	NA [18,89; NA]	116/354 (32,8 %)	NA [NA; NA]	1,43 [1,05; 1,95] p=0,0304	1,25 [1,03; 1,51] p=0,0250	8,10 % [1,10 %; 15,20 %] p=0,0243	1,03 [0,80; 1,33] p=0,8263	0,8259
Rückenschmerzen	50/346 (14,5 %)	NA [NA; NA]	42/354 (11,9 %)	NA [NA; NA]	1,25 [0,80; 1,94] p=0,3785	1,21 [0,83; 1,78] p=0,3213	2,50 % [-2,50 %; 7,50 %] p=0,3197	0,98 [0,64; 1,50] p=0,9152	0,9152
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums									
Gesamte SOC	135/346 (39,0 %)	NA [NA; NA]	74/354 (20,9 %)	NA [NA; NA]	2,46 [1,75; 3,44] p<0,0001	1,88 [1,47; 2,39] p<0,0001	18,20 % [11,60 %; 24,90 %] p<0,0001	1,91 [1,43; 2,55] p<0,0001	<0,0001
Husten	55/346 (15,9 %)	NA [NA; NA]	27/354 (7,6 %)	NA [NA; NA]	2,25 [1,39; 3,64] p=0,0009	2,09 [1,34; 3,25] p=0,0007	8,30 % [3,50 %; 13,10 %] p=0,0007	1,74 [1,08; 2,79] p=0,0227	0,0207
Dyspnoe	43/346 (12,4 %)	NA [NA; NA]	16/354 (4,5 %)	NA [NA; NA]	3,05 [1,67; 5,56] p=0,0002	2,74 [1,58; 4,75] p=0,0002	7,90 % [3,80 %; 11,90 %] p=0,0001	2,60 [1,46; 4,64] p=0,0012	0,0007

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen									
Gesamte SOC	125/346 (36,1 %)	NA [NA; NA]	125/354 (35,3 %)	NA [NA; NA]	1,04 [0,76; 1,43] p=0,8664	1,03 [0,84; 1,25] p=0,8042	0,90 % [-6,10 %; 7,90 %] p=0,8033	0,99 [0,77; 1,27] p=0,9261	0,9257
Appetit vermindert	40/346 (11,6 %)	NA [NA; NA]	46/354 (13,0 %)	NA [NA; NA]	0,88 [0,55; 1,41] p=0,6830	0,90 [0,61; 1,32] p=0,5980	-1,30 % [-6,00 %; 3,40 %] p=0,5961	0,88 [0,57; 1,34] p=0,5368	0,5349
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes									
Gesamte SOC	87/346 (25,1 %)	NA [NA; NA]	97/354 (27,4 %)	NA [NA; NA]	0,89 [0,63; 1,26] p=0,5775	0,92 [0,72; 1,18] p=0,5195	-2,10 % [-8,50 %; 4,30 %] p=0,5191	0,77 [0,57; 1,03] p=0,0789	0,0764
Ausschlag	28/346 (8,1 %)	NA [NA; NA]	39/354 (11,0 %)	NA [NA; NA]	0,72 [0,43; 1,19] p=0,2490	0,74 [0,46; 1,18] p=0,2006	-2,80 % [-7,20 %; 1,50 %] p=0,1980	0,65 [0,40; 1,07] p=0,0894	0,0867
Gefäßerkrankungen									
Gesamte SOC	81/346 (23,4 %)	NA [NA; NA]	52/354 (14,7 %)	NA [NA; NA]	1,78 [1,21; 2,63] p=0,0045	1,59 [1,16; 2,18] p=0,0034	8,70 % [2,90 %; 14,40 %] p=0,0031	1,58 [1,11; 2,24] p=0,0112	0,0104
Hypertonie	36/346 (10,4 %)	NA [NA; NA]	11/354 (3,1 %)	NA [NA; NA]	3,64 [1,82; 7,29] p=0,0002	3,33 [1,73; 6,42] p=0,0001	7,30 % [3,60 %; 10,90 %] p=0,0001	3,25 [1,65; 6,41] p=0,0007	0,0003

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Untersuchungen									
Gesamte SOC	63/346 (18,2 %)	NA [NA; NA]	75/354 (21,2 %)	NA [NA; NA]	0,83 [0,57; 1,20] p=0,3579	0,86 [0,63; 1,16] p=0,3101	-3,00 % [-8,90 %; 2,90 %] p=0,3141	0,75 [0,53; 1,06] p=0,1007	0,0986
Psychiatrische Erkrankungen									
Gesamte SOC	61/346 (17,6 %)	NA [NA; NA]	61/354 (17,2 %)	NA [NA; NA]	1,04 [0,70; 1,54] p=0,9351	1,03 [0,75; 1,42] p=0,8555	0,50 % [-5,00 %; 6,10 %] p=0,8556	0,92 [0,64; 1,33] p=0,6685	0,6668
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
Gesamte SOC	58/346 (16,8 %)	NA [NA; NA]	38/354 (10,7 %)	NA [NA; NA]	1,70 [1,09; 2,66] p=0,0247	1,56 [1,07; 2,28] p=0,0187	6,00 % [1,00 %; 11,00 %] p=0,0186	1,23 [0,81; 1,89] p=0,3328	0,3319
Herzerkrankungen									
Gesamte SOC	53/346 (15,3 %)	NA [NA; NA]	40/354 (11,3 %)	NA [NA; NA]	1,40 [0,91; 2,16] p=0,1540	1,35 [0,92; 1,98] p=0,1248	3,90 % [-1,20 %; 9,00 %] p=0,1294	1,11 [0,73; 1,70] p=0,6261	0,6248
Augenerkrankungen									
Gesamte SOC	41/346 (11,8 %)	NA [NA; NA]	29/354 (8,2 %)	15,28 [15,28; NA]	1,52 [0,92; 2,51] p=0,1354	1,45 [0,92; 2,27] p=0,1058	3,70 % [-0,80 %; 8,10 %] p=0,1045	1,19 [0,72; 1,95] p=0,4923	0,4915

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Erkrankungen der Nieren und Harnwege									
Gesamte SOC	40/346 (11,6 %)	NA [NA; NA]	39/354 (11,0 %)	NA [NA; NA]	1,05 [0,66; 1,68] p=0,9328	1,04 [0,69; 1,58] p=0,8382	0,50 % [-4,20 %; 5,10 %] p=0,8381	0,95 [0,61; 1,49] p=0,8242	0,8241
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison. Quelle: 120-Tage-Sicherheitsbericht 54767414MMY3007, Tabelle 5 (53); Janssen Zusatzanalysen (73).									

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

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Verträglichkeit – Jegliche unerwünschten Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 10 % nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
Gesamte SOC	254/346 (73,4 %)	0,49 [0,49; 0,72]	269/354 (76,0 %)	0,72 [0,49; 0,95]	0,87 [0,62; 1,23] p=0,4852	0,97 [0,89; 1,05] p=0,4323	-2,60 % [-9,00 %; 3,80 %] p=0,4328	1,00 [0,84; 1,19] p=0,9898	0,9893
Neutropenie	173/346 (50,0 %)	10,38 [5,55; NA]	186/354 (52,5 %)	6,24 [3,52; 11,76]	0,91 [0,67; 1,22] p=0,5619	0,95 [0,82; 1,10] p=0,5123	-2,50 % [-9,90 %; 4,90 %] p=0,5121	0,91 [0,74; 1,13] p=0,3994	0,3911
Thrombozytopenie	171/346 (49,4 %)	19,84 [4,99; NA]	190/354 (53,7 %)	7,66 [2,10; 11,20]	0,85 [0,63; 1,14] p=0,3081	0,92 [0,80; 1,07] p=0,2737	-4,10 % [-11,50 %; 3,30 %] p=0,2752	0,88 [0,71; 1,08] p=0,2261	0,2105
Anämie	104/346 (30,1 %)	NA [NA; NA]	132/354 (37,3 %)	NA [NA; NA]	0,72 [0,52; 0,99] p=0,0501	0,81 [0,65; 0,99] p=0,0417	-7,30 % [-14,20 %; -0,30 %] p=0,0407	0,68 [0,52; 0,88] p=0,0040	0,0035
Leukopenie	47/346 (13,6 %)	NA [NA; NA]	53/354 (15,0 %)	NA [NA; NA]	0,89 [0,58; 1,38] p=0,6959	0,91 [0,64; 1,30] p=0,6168	-1,30 % [-6,40 %; 3,80 %] p=0,6141	0,86 [0,58; 1,28] p=0,4700	0,4670
Lymphopenie	38/346 (11,0 %)	NA [NA; NA]	36/354 (10,2 %)	NA [NA; NA]	1,11 [0,68; 1,82] p=0,7752	1,09 [0,72; 1,67] p=0,6815	0,90 % [-3,50 %; 5,40 %] p=0,6797	1,07 [0,67; 1,70] p=0,7725	0,7719
Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Gesamte SOC	249/346 (72,0 %)	6,44 [4,76; 8,35]	170/354 (48,0 %)	10,64 [8,21; NA]	2,76 [2,02; 3,78] p<0,0001	1,50 [1,32; 1,70] p<0,0001	23,90 % [16,90 %; 31,00 %] p<0,0001	1,43 [1,17; 1,75] p=0,0004	0,0004

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Infektion der oberen Atemwege	100/346 (28,9 %)	NA [NA; NA]	49/354 (13,8 %)	NA [NA; NA]	2,52 [1,73; 3,68] p<0,0001	2,09 [1,54; 2,85] p<0,0001	15,10 % [9,10 %; 21,10 %] p<0,0001	1,78 [1,25; 2,53] p=0,0014	0,0012
Bronchitis	62/346 (17,9 %)	NA [NA; NA]	27/354 (7,6 %)	NA [NA; NA]	2,68 [1,65; 4,36] p<0,0001	2,35 [1,54; 3,59] p<0,0001	10,30 % [5,40 %; 15,20 %] p<0,0001	1,41 [0,86; 2,29] p=0,1697	0,1677
Pneumonie	58/346 (16,8 %)	NA [NA; NA]	17/354 (4,8 %)	NA [NA; NA]	4,21 [2,36; 7,49] p<0,0001	3,48 [2,08; 5,81] p<0,0001	11,90 % [7,50 %; 16,40 %] p<0,0001	2,86 [1,64; 4,97] p=0,0002	<0,0001
Virale Infektion der oberen Atemwege	44/346 (12,7 %)	NA [NA; NA]	23/354 (6,5 %)	NA [NA; NA]	2,10 [1,24; 3,56] p=0,0066	1,97 [1,21; 3,19] p=0,0047	6,20 % [1,90 %; 10,60 %] p=0,0049	1,06 [0,60; 1,86] p=0,8385	0,8382
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
Gesamte SOC	204/346 (59,0 %)	5,52 [2,17; 10,19]	184/354 (52,0 %)	9,00 [4,76; NA]	1,36 [1,00; 1,85] p=0,0591	1,14 [1,00; 1,30] p=0,0496	7,20 % [0,10 %; 14,40 %] p=0,0478	1,15 [0,94; 1,41] p=0,1676	0,1636
Fieber	87/346 (25,1 %)	NA [NA; NA]	74/354 (20,9 %)	NA [NA; NA]	1,28 [0,90; 1,82] p=0,2057	1,21 [0,92; 1,58] p=0,1756	4,30 % [-1,90 %; 10,50 %] p=0,1748	1,14 [0,83; 1,56] p=0,4323	0,4308
Ödem peripher	65/346 (18,8 %)	NA [NA; NA]	39/354 (11,0 %)	NA [NA; NA]	1,87 [1,22; 2,87] p=0,0050	1,71 [1,18; 2,48] p=0,0037	7,80 % [2,60 %; 13,10 %] p=0,0036	1,61 [1,08; 2,42] p=0,0195	0,0183
Ermüdung	57/346 (16,5 %)	NA [NA; NA]	51/354 (14,4 %)	NA [NA; NA]	1,18 [0,78; 1,78] p=0,4922	1,15 [0,81; 1,63] p=0,4287	2,20 % [-3,20 %; 7,50 %] p=0,4315	0,89 [0,60; 1,32] p=0,5595	0,5586

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Asthenie	43/346 (12,4 %)	NA [NA; NA]	43/354 (12,1 %)	NA [NA; NA]	1,03 [0,65; 1,63] p=1,0000	1,02 [0,69; 1,51] p=0,9080	0,30 % [-4,50 %; 5,10 %] p=0,9079	0,88 [0,56; 1,35] p=0,5498	0,5486
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Gesamte SOC	195/346 (56,4 %)	6,90 [3,02; 13,14]	192/354 (54,2 %)	4,96 [2,92; 10,64]	1,10 [0,81; 1,49] p=0,5807	1,04 [0,92; 1,19] p=0,5291	2,30 % [-4,90 %; 9,60 %] p=0,5281	0,98 [0,80; 1,20] p=0,8482	0,8468
Diarrhoe	91/346 (26,3 %)	NA [NA; NA]	87/354 (24,6 %)	NA [NA; NA]	1,11 [0,78; 1,56] p=0,6261	1,08 [0,84; 1,38] p=0,5655	1,90 % [-4,50 %; 8,30 %] p=0,5661	0,93 [0,69; 1,26] p=0,6384	0,6377
Übelkeit	74/346 (21,4 %)	NA [NA; NA]	76/354 (21,5 %)	NA [NA; NA]	1,00 [0,69; 1,44] p=1,0000	1,00 [0,75; 1,32] p=0,9797	-0,10 % [-6,10 %; 5,90 %] p=0,9797	0,95 [0,69; 1,31] p=0,7400	0,7387
Obstipation	63/346 (18,2 %)	NA [NA; NA]	65/354 (18,4 %)	NA [NA; NA]	1,00 [0,68; 1,46] p=1,0000	1,00 [0,73; 1,36] p=0,9811	-0,10 % [-5,80 %; 5,60 %] p=0,9812	0,96 [0,68; 1,36] p=0,8307	0,8303
Erbrechen	59/346 (17,1 %)	NA [NA; NA]	55/354 (15,5 %)	NA [NA; NA]	1,12 [0,75; 1,67] p=0,6550	1,10 [0,78; 1,54] p=0,5832	1,50 % [-4,00 %; 7,00 %] p=0,5845	1,07 [0,74; 1,54] p=0,7279	0,7273
Erkrankungen des Nervensystems									
Gesamte SOC	171/346 (49,4 %)	16,16 [6,41; NA]	181/354 (51,1 %)	5,88 [4,17; 12,71]	0,93 [0,69; 1,26] p=0,7130	0,97 [0,84; 1,12] p=0,6573	-1,70 % [-9,00 %; 5,70 %] p=0,6567	0,84 [0,68; 1,04] p=0,1192	0,1166
Periphere sensorische Neuropathie	98/346 (28,3 %)	NA [NA; NA]	122/354 (34,5 %)	NA [NA; NA]	0,75 [0,54; 1,04] p=0,0945	0,82 [0,66; 1,02] p=0,0798	-6,10 % [-13,00 %; 0,70 %] p=0,0789	0,72 [0,55; 0,95] p=0,0195	0,0186

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen									
Gesamte SOC	149/346 (43,1 %)	NA [18,56; NA]	116/354 (32,8 %)	NA [NA; NA]	1,56 [1,14; 2,12] p=0,0067	1,31 [1,08; 1,58] p=0,0054	10,10 % [3,00 %; 17,20 %] p=0,0050	1,04 [0,81; 1,34] p=0,7631	0,7624
Rückenschmerzen	54/346 (15,6 %)	NA [NA; NA]	42/354 (11,9 %)	NA [NA; NA]	1,37 [0,89; 2,12] p=0,1914	1,31 [0,90; 1,90] p=0,1571	3,70 % [-1,40 %; 8,80 %] p=0,1553	0,98 [0,64; 1,50] p=0,9152	0,9152
Arthralgie	36/346 (10,4 %)	NA [NA; NA]	22/354 (6,2 %)	NA [NA; NA]	1,75 [1,00; 3,04] p=0,0645	1,65 [1,00; 2,73] p=0,0476	4,10 % [0,00 %; 8,20 %] p=0,0474	0,90 [0,49; 1,63] p=0,7178	0,7180
Schmerz in einer Extremität	36/346 (10,4 %)	NA [NA; NA]	22/354 (6,2 %)	NA [NA; NA]	1,77 [1,01; 3,10] p=0,0614	1,66 [1,00; 2,75] p=0,0451	4,10 % [0,10 %; 8,10 %] p=0,0447	1,07 [0,61; 1,90] p=0,8122	0,8117
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums									
Gesamte SOC	140/346 (40,5 %)	NA [31,08; NA]	74/354 (20,9 %)	NA [NA; NA]	2,62 [1,87; 3,66] p<0,0001	1,95 [1,53; 2,47] p<0,0001	19,70 % [13,00 %; 26,30 %] p<0,0001	1,91 [1,43; 2,55] p<0,0001	<0,0001
Husten	61/346 (17,6 %)	NA [NA; NA]	27/354 (7,6 %)	NA [NA; NA]	2,54 [1,58; 4,08] p<0,0001	2,32 [1,50; 3,58] p<0,0001	10,00 % [5,10 %; 14,90 %] p<0,0001	1,77 [1,10; 2,85] p=0,0177	0,0160
Dyspnoe	43/346 (12,4 %)	NA [NA; NA]	16/354 (4,5 %)	NA [NA; NA]	3,05 [1,67; 5,56] p=0,0002	2,74 [1,58; 4,75] p=0,0002	7,90 % [3,80 %; 11,90 %] p=0,0001	2,60 [1,46; 4,64] p=0,0012	0,0007

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen									
Gesamte SOC	129/346 (37,3 %)	NA [NA; NA]	125/354 (35,3 %)	NA [NA; NA]	1,10 [0,80; 1,50] p=0,6241	1,06 [0,87; 1,28] p=0,5693	2,00 % [-5,00 %; 9,10 %] p=0,5676	0,99 [0,77; 1,27] p=0,9261	0,9257
Appetit vermindert	40/346 (11,6 %)	NA [NA; NA]	46/354 (13,0 %)	NA [NA; NA]	0,88 [0,55; 1,41] p=0,6830	0,90 [0,61; 1,32] p=0,5980	-1,30 % [-6,00 %; 3,40 %] p=0,5961	0,88 [0,57; 1,34] p=0,5368	0,5349
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes									
Gesamte SOC	90/346 (26,0 %)	NA [NA; NA]	97/354 (27,4 %)	NA [NA; NA]	0,94 [0,67; 1,32] p=0,7712	0,95 [0,75; 1,22] p=0,7056	-1,20 % [-7,70 %; 5,20 %] p=0,7056	0,77 [0,57; 1,04] p=0,0860	0,0836
Ausschlag	31/346 (9,0 %)	NA [NA; NA]	39/354 (11,0 %)	NA [NA; NA]	0,80 [0,49; 1,32] p=0,4538	0,82 [0,52; 1,28] p=0,3815	-2,00 % [-6,40 %; 2,40 %] p=0,3796	0,68 [0,41; 1,10] p=0,1176	0,1150
Gefäßerkrankungen									
Gesamte SOC	87/346 (25,1 %)	NA [NA; NA]	52/354 (14,7 %)	NA [NA; NA]	1,97 [1,34; 2,90] p=0,0007	1,71 [1,26; 2,32] p=0,0005	10,40 % [4,60 %; 16,20 %] p=0,0005	1,58 [1,11; 2,24] p=0,0112	0,0104
Hypertonie	40/346 (11,6 %)	NA [NA; NA]	11/354 (3,1 %)	NA [NA; NA]	4,10 [2,07; 8,14] p<0,0001	3,71 [1,94; 7,09] p<0,0001	8,40 % [4,60 %; 12,30 %] p<0,0001	3,25 [1,65; 6,41] p=0,0007	0,0003
Untersuchungen									
Gesamte SOC	68/346 (19,7 %)	NA [NA; NA]	75/354 (21,2 %)	NA [NA; NA]	0,91 [0,63; 1,31] p=0,6801	0,93 [0,69; 1,25] p=0,6122	-1,50 % [-7,50 %; 4,40 %] p=0,6148	0,75 [0,53; 1,06] p=0,1007	0,0986

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Psychiatrische Erkrankungen									
Gesamte SOC	67/346 (19,4 %)	NA [NA; NA]	61/354 (17,2 %)	NA [NA; NA]	1,17 [0,79; 1,72] p=0,4911	1,13 [0,83; 1,55] p=0,4311	2,30 % [-3,40 %; 7,90 %] p=0,4314	0,91 [0,63; 1,30] p=0,5947	0,5925
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
Gesamte SOC	66/346 (19,1 %)	NA [NA; NA]	38/354 (10,7 %)	NA [NA; NA]	1,99 [1,29; 3,08] p=0,0023	1,78 [1,23; 2,57] p=0,0017	8,30 % [3,10 %; 13,50 %] p=0,0016	1,23 [0,81; 1,89] p=0,3328	0,3319
Herzerkrankungen									
Gesamte SOC	54/346 (15,6 %)	NA [NA; NA]	40/354 (11,3 %)	NA [NA; NA]	1,43 [0,93; 2,20] p=0,1260	1,37 [0,93; 2,01] p=0,1013	4,20 % [-0,90 %; 9,30 %] p=0,1051	1,11 [0,73; 1,70] p=0,6261	0,6248
Augenerkrankungen									
Gesamte SOC	44/346 (12,7 %)	NA [NA; NA]	29/354 (8,2 %)	15,28 [15,28; NA]	1,65 [1,00; 2,71] p=0,0650	1,55 [1,00; 2,42] p=0,0494	4,50 % [0,00 %; 9,00 %] p=0,0484	1,19 [0,72; 1,95] p=0,4923	0,4915
Erkrankungen der Nieren und Harnwege									
Gesamte SOC	41/346 (11,8 %)	NA [NA; NA]	39/354 (11,0 %)	NA [NA; NA]	1,08 [0,68; 1,73] p=0,8313	1,07 [0,71; 1,61] p=0,7398	0,80 % [-3,90 %; 5,50 %] p=0,7397	0,95 [0,61; 1,49] p=0,8242	0,8241
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).									

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.									
d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).									
Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison.									
Quelle: Bericht zum 3. Datenschnitt 54767414MMY3007, Tabelle TSFAE02AA_ASH (54); Janssen Zusatzanalysen (73).									

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Verträglichkeit – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) mit einer Häufigkeit ≥5 % nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 1. Datenschnitt

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
Gesamte SOC	209/346 (60,4 %)	2,10 [0,99; 7,66]	219/354 (61,9 %)	2,10 [1,15; 3,58]	0,94 [0,69; 1,28] p=0,7659	0,98 [0,87; 1,10] p=0,7066	-1,40 % [-8,50 %; 5,80 %] p=0,7078	1,00 [0,82; 1,21] p=0,9792	0,9785
Neutropenie	138/346 (39,9 %)	NA [NA; NA]	137/354 (38,7 %)	NA [NA; NA]	1,06 [0,78; 1,43] p=0,7831	1,03 [0,86; 1,24] p=0,7240	1,30 % [-5,90 %; 8,50 %] p=0,7244	1,03 [0,81; 1,30] p=0,8322	0,8303
Thrombozytopenie	119/346 (34,4 %)	NA [NA; NA]	133/354 (37,6 %)	NA [NA; NA]	0,88 [0,64; 1,20] p=0,4489	0,92 [0,76; 1,12] p=0,4027	-3,00 % [-10,10 %; 4,10 %] p=0,4066	0,89 [0,70; 1,15] p=0,3711	0,3578

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Anämie	55/346 (15,9 %)	NA [NA; NA]	70/354 (19,8 %)	NA [NA; NA]	0,76 [0,51; 1,13] p=0,2039	0,80 [0,58; 1,10] p=0,1711	-3,90 % [-9,60 %; 1,70 %] p=0,1709	0,72 [0,50; 1,03] p=0,0739	0,0714
Leukopenie	28/346 (8,1 %)	NA [NA; NA]	30/354 (8,5 %)	NA [NA; NA]	0,95 [0,55; 1,65] p=0,9759	0,96 [0,59; 1,56] p=0,8649	-0,30 % [-4,40 %; 3,70 %] p=0,8651	0,93 [0,55; 1,55] p=0,7768	0,7757
Lymphopenie	26/346 (7,5 %)	NA [NA; NA]	22/354 (6,2 %)	NA [NA; NA]	1,27 [0,69; 2,32] p=0,5466	1,23 [0,72; 2,11] p=0,4501	1,40 % [-2,20 %; 5,10 %] p=0,4467	1,26 [0,71; 2,23] p=0,4231	0,4209
Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Gesamte SOC	81/346 (23,4 %)	NA [NA; NA]	52/354 (14,7 %)	NA [NA; NA]	1,80 [1,22; 2,65] p=0,0039	1,60 [1,17; 2,19] p=0,0030	8,80 % [3,00 %; 14,50 %] p=0,0028	1,47 [1,03; 2,10] p=0,0321	0,0308
Pneumonie	40/346 (11,6 %)	NA [NA; NA]	14/354 (4,0 %)	NA [NA; NA]	3,29 [1,73; 6,24] p=0,0002	2,92 [1,63; 5,24] p=0,0001	7,60 % [3,70 %; 11,50 %] p=0,0001	2,76 [1,49; 5,09] p=0,0012	0,0007
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen									
Gesamte SOC	44/346 (12,7 %)	NA [NA; NA]	43/354 (12,1 %)	NA [NA; NA]	1,05 [0,67; 1,65] p=0,9184	1,04 [0,71; 1,54] p=0,8277	0,50 % [-4,30 %; 5,40 %] p=0,8278	0,99 [0,65; 1,51] p=0,9694	0,9694
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Gesamte SOC	30/346 (8,7 %)	NA [NA; NA]	28/354 (7,9 %)	NA [NA; NA]	1,11 [0,65; 1,89] p=0,8103	1,10 [0,67; 1,79] p=0,7060	0,80 % [-3,30 %; 4,90 %] p=0,7085	1,08 [0,65; 1,81] p=0,7651	0,7649

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
Gesamte SOC	28/346 (8,1 %)	NA [NA; NA]	25/354 (7,1 %)	NA [NA; NA]	1,16 [0,66; 2,04] p=0,7144	1,14 [0,68; 1,92] p=0,6105	1,00 % [-2,90 %; 4,90 %] p=0,6099	1,11 [0,65; 1,91] p=0,7050	0,7046
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums									
Gesamte SOC	27/346 (7,8 %)	NA [NA; NA]	15/354 (4,2 %)	NA [NA; NA]	1,96 [1,01; 3,78] p=0,0627	1,85 [1,01; 3,38] p=0,0440	3,60 % [0,10 %; 7,10 %] p=0,0432	1,70 [0,89; 3,24] p=0,1052	0,1005
Erkrankungen des Nervensystems									
Gesamte SOC	24/346 (6,9 %)	NA [NA; NA]	27/354 (7,6 %)	NA [NA; NA]	0,90 [0,50; 1,59] p=0,8216	0,90 [0,53; 1,53] p=0,7100	-0,70 % [-4,60 %; 3,10 %] p=0,7086	0,74 [0,42; 1,31] p=0,2957	0,2938
Gefäßerkrankungen									
Gesamte SOC	19/346 (5,5 %)	NA [NA; NA]	8/354 (2,3 %)	NA [NA; NA]	2,52 [1,08; 5,85] p=0,0423	2,42 [1,08; 5,42] p=0,0271	3,20 % [0,40 %; 6,10 %] p=0,0269	2,38 [1,04; 5,44] p=0,0399	0,0340
Untersuchungen									
Gesamte SOC	17/346 (4,9 %)	NA [NA; NA]	19/354 (5,4 %)	NA [NA; NA]	0,90 [0,46; 1,78] p=0,9067	0,91 [0,48; 1,72] p=0,7725	-0,50 % [-3,70 %; 2,80 %] p=0,7716	0,90 [0,47; 1,73] p=0,7511	0,7504

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison. Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73).									

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Verträglichkeit – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) mit einer Häufigkeit ≥5 % nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 2. Datenschnitt

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
Gesamte SOC	209/346 (60,4 %)	2,10 [0,99; 7,66]	219/354 (61,9 %)	2,10 [1,15; 3,58]	0,94 [0,69; 1,28] p=0,7659	0,98 [0,87; 1,10] p=0,7066	-1,40 % [-8,50 %; 5,80 %] p=0,7078	1,00 [0,82; 1,21] p=0,9733	0,9724
Neutropenie	138/346 (39,9 %)	NA [NA; NA]	138/354 (39,0 %)	NA [NA; NA]	1,04 [0,77; 1,42] p=0,8415	1,03 [0,85; 1,23] p=0,7812	1,00 % [-6,20 %; 8,20 %] p=0,7816	1,01 [0,80; 1,29] p=0,8988	0,8977

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Thrombozytopenie	119/346 (34,4 %)	NA [NA; NA]	134/354 (37,9 %)	NA [NA; NA]	0,87 [0,63; 1,18] p=0,4071	0,91 [0,75; 1,11] p=0,3636	-3,20 % [-10,30 %; 3,80 %] p=0,3672	0,89 [0,69; 1,14] p=0,3472	0,3336
Anämie	56/346 (16,2 %)	NA [NA; NA]	70/354 (19,8 %)	NA [NA; NA]	0,78 [0,53; 1,15] p=0,2440	0,82 [0,59; 1,12] p=0,2066	-3,60 % [-9,30 %; 2,00 %] p=0,2063	0,72 [0,50; 1,03] p=0,0739	0,0714
Leukopenie	28/346 (8,1 %)	NA [NA; NA]	30/354 (8,5 %)	NA [NA; NA]	0,95 [0,55; 1,65] p=0,9759	0,96 [0,59; 1,56] p=0,8649	-0,30 % [-4,40 %; 3,70 %] p=0,8651	0,93 [0,55; 1,55] p=0,7768	0,7757
Lymphopenie	26/346 (7,5 %)	NA [NA; NA]	22/354 (6,2 %)	NA [NA; NA]	1,27 [0,69; 2,32] p=0,5466	1,23 [0,72; 2,11] p=0,4501	1,40 % [-2,20 %; 5,10 %] p=0,4467	1,26 [0,71; 2,23] p=0,4231	0,4209
Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Gesamte SOC	83/346 (24,0 %)	NA [NA; NA]	52/354 (14,7 %)	NA [NA; NA]	1,86 [1,26; 2,73] p=0,0022	1,64 [1,20; 2,24] p=0,0016	9,40 % [3,60 %; 15,10 %] p=0,0015	1,47 [1,03; 2,10] p=0,0325	0,0312
Pneumonie	41/346 (11,8 %)	NA [NA; NA]	14/354 (4,0 %)	NA [NA; NA]	3,38 [1,78; 6,39] p=0,0001	3,00 [1,68; 5,36] p<0,0001	7,90 % [4,00 %; 11,80 %] p<0,0001	2,76 [1,49; 5,09] p=0,0012	0,0007
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen									
Gesamte SOC	43/346 (12,4 %)	NA [NA; NA]	43/354 (12,1 %)	NA [NA; NA]	1,03 [0,65; 1,62] p=1,0000	1,02 [0,69; 1,51] p=0,9136	0,30 % [-4,60 %; 5,10 %] p=0,9136	0,97 [0,63; 1,48] p=0,8777	0,8776

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Gesamte SOC	31/346 (9,0 %)	NA [NA; NA]	28/354 (7,9 %)	NA [NA; NA]	1,15 [0,68; 1,95] p=0,7042	1,14 [0,70; 1,85] p=0,6059	1,10 % [-3,10 %; 5,20 %] p=0,6094	1,08 [0,65; 1,81] p=0,7651	0,7649
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums									
Gesamte SOC	29/346 (8,4 %)	NA [NA; NA]	15/354 (4,2 %)	NA [NA; NA]	2,11 [1,10; 4,05] p=0,0324	1,98 [1,09; 3,60] p=0,0224	4,20 % [0,60 %; 7,70 %] p=0,0217	1,70 [0,89; 3,24] p=0,1052	0,1005
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
Gesamte SOC	28/346 (8,1 %)	NA [NA; NA]	25/354 (7,1 %)	NA [NA; NA]	1,16 [0,66; 2,04] p=0,7144	1,14 [0,68; 1,92] p=0,6105	1,00 % [-2,90 %; 4,90 %] p=0,6099	1,11 [0,65; 1,91] p=0,7050	0,7046
Erkrankungen des Nervensystems									
Gesamte SOC	24/346 (6,9 %)	NA [NA; NA]	27/354 (7,6 %)	NA [NA; NA]	0,90 [0,50; 1,59] p=0,8216	0,90 [0,53; 1,53] p=0,7100	-0,70 % [-4,60 %; 3,10 %] p=0,7086	0,74 [0,42; 1,31] p=0,2957	0,2938
Gefäßerkrankungen									
Gesamte SOC	19/346 (5,5 %)	NA [NA; NA]	8/354 (2,3 %)	NA [NA; NA]	2,52 [1,08; 5,85] p=0,0423	2,42 [1,08; 5,42] p=0,0271	3,20 % [0,40 %; 6,10 %] p=0,0269	2,38 [1,04; 5,44] p=0,0399	0,0340

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Untersuchungen									
Gesamte SOC	18/346 (5,2 %)	NA [NA; NA]	19/354 (5,4 %)	NA [NA; NA]	0,96 [0,49; 1,87] p=1,0000	0,96 [0,52; 1,80] p=0,9075	-0,20 % [-3,50 %; 3,10 %] p=0,9071	0,90 [0,47; 1,73] p=0,7511	0,7504
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison. Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73).									

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Verträglichkeit – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) mit einer Häufigkeit ≥5 % nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
Gesamte SOC	210/346 (60,7 %)	2,10 [0,99; 7,66]	219/354 (61,9 %)	2,10 [1,15; 3,58]	0,95 [0,70; 1,30] p=0,8274	0,98 [0,87; 1,10] p=0,7666	-1,10 % [-8,20 %; 6,00 %] p=0,7675	1,00 [0,82; 1,21] p=0,9733	0,9724

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Neutropenie	138/346 (39,9 %)	NA [NA; NA]	138/354 (39,0 %)	NA [NA; NA]	1,04 [0,77; 1,42] p=0,8415	1,03 [0,85; 1,23] p=0,7812	1,00 % [-6,20 %; 8,20 %] p=0,7816	1,01 [0,80; 1,29] p=0,8988	0,8977
Thrombozytopenie	120/346 (34,7 %)	NA [NA; NA]	134/354 (37,9 %)	NA [NA; NA]	0,88 [0,64; 1,20] p=0,4544	0,92 [0,76; 1,12] p=0,4079	-3,00 % [-10,00 %; 4,10 %] p=0,4116	0,89 [0,69; 1,14] p=0,3478	0,3343
Anämie	59/346 (17,1 %)	NA [NA; NA]	70/354 (19,8 %)	NA [NA; NA]	0,83 [0,56; 1,22] p=0,3941	0,86 [0,63; 1,17] p=0,3420	-2,80 % [-8,50 %; 2,90 %] p=0,3422	0,72 [0,50; 1,03] p=0,0739	0,0714
Leukopenie	28/346 (8,1 %)	NA [NA; NA]	30/354 (8,5 %)	NA [NA; NA]	0,95 [0,55; 1,65] p=0,9759	0,96 [0,59; 1,56] p=0,8649	-0,30 % [-4,40 %; 3,70 %] p=0,8651	0,93 [0,55; 1,55] p=0,7768	0,7757
Lymphopenie	27/346 (7,8 %)	NA [NA; NA]	22/354 (6,2 %)	NA [NA; NA]	1,32 [0,72; 2,41] p=0,4534	1,28 [0,75; 2,18] p=0,3678	1,70 % [-2,00 %; 5,40 %] p=0,3643	1,26 [0,71; 2,23] p=0,4231	0,4209
Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Gesamte SOC	88/346 (25,4 %)	NA [NA; NA]	52/354 (14,7 %)	NA [NA; NA]	2,02 [1,37; 2,96] p=0,0004	1,74 [1,28; 2,37] p=0,0003	10,80 % [5,00 %; 16,70 %] p=0,0003	1,47 [1,03; 2,10] p=0,0325	0,0312
Pneumonie	44/346 (12,7 %)	NA [NA; NA]	14/354 (4,0 %)	NA [NA; NA]	3,66 [1,94; 6,89] p<0,0001	3,22 [1,81; 5,73] p<0,0001	8,80 % [4,80 %; 12,80 %] p<0,0001	2,76 [1,49; 5,09] p=0,0012	0,0007

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen									
Gesamte SOC	44/346 (12,7 %)	NA [NA; NA]	43/354 (12,1 %)	NA [NA; NA]	1,05 [0,67; 1,65] p=0,9128	1,05 [0,71; 1,54] p=0,8225	0,60 % [-4,30 %; 5,40 %] p=0,8224	0,97 [0,63; 1,48] p=0,8777	0,8776
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Gesamte SOC	32/346 (9,2 %)	NA [NA; NA]	28/354 (7,9 %)	NA [NA; NA]	1,19 [0,70; 2,01] p=0,6071	1,17 [0,72; 1,90] p=0,5161	1,40 % [-2,80 %; 5,60 %] p=0,5201	1,08 [0,65; 1,81] p=0,7651	0,7649
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
Gesamte SOC	29/346 (8,4 %)	NA [NA; NA]	25/354 (7,1 %)	NA [NA; NA]	1,21 [0,69; 2,11] p=0,6053	1,19 [0,71; 1,98] p=0,5100	1,30 % [-2,60 %; 5,30 %] p=0,5100	1,11 [0,65; 1,91] p=0,7050	0,7046
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums									
Gesamte SOC	29/346 (8,4 %)	NA [NA; NA]	15/354 (4,2 %)	NA [NA; NA]	2,11 [1,10; 4,05] p=0,0324	1,98 [1,09; 3,60] p=0,0224	4,20 % [0,60 %; 7,70 %] p=0,0217	1,70 [0,89; 3,24] p=0,1052	0,1005
Erkrankungen des Nervensystems									
Gesamte SOC	24/346 (6,9 %)	NA [NA; NA]	27/354 (7,6 %)	NA [NA; NA]	0,90 [0,50; 1,59] p=0,8216	0,90 [0,53; 1,53] p=0,7100	-0,70 % [-4,60 %; 3,10 %] p=0,7086	0,74 [0,42; 1,31] p=0,2957	0,2938

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Untersuchungen									
Gesamte SOC	20/346 (5,8 %)	NA [NA; NA]	19/354 (5,4 %)	NA [NA; NA]	1,08 [0,56; 2,06] p=0,9546	1,07 [0,58; 1,97] p=0,8248	0,40 % [-3,00 %; 3,80 %] p=0,8246	0,90 [0,47; 1,73] p=0,7511	0,7504
Gefäßerkrankungen									
Gesamte SOC	20/346 (5,8 %)	NA [NA; NA]	8/354 (2,3 %)	NA [NA; NA]	2,67 [1,15; 6,19] p=0,0282	2,54 [1,14; 5,66] p=0,0180	3,50 % [0,60 %; 6,40 %] p=0,0176	2,38 [1,04; 5,44] p=0,0399	0,0340
Herzerkrankungen									
Gesamte SOC	18/346 (5,2 %)	NA [NA; NA]	15/354 (4,2 %)	NA [NA; NA]	1,23 [0,61; 2,49] p=0,6937	1,21 [0,63; 2,36] p=0,5665	0,90 % [-2,20 %; 4,00 %] p=0,5668	0,96 [0,47; 1,97] p=0,9022	0,9022
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison. Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73).									

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

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Verträglichkeit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 2 % nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 1. Datenschnitt

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Gesamte SOC	80/346 (23,1 %)	NA [NA; NA]	42/354 (11,9 %)	NA [NA; NA]	2,27 [1,50; 3,43] p=0,0001	1,95 [1,39; 2,74] p<0,0001	11,20 % [5,70 %; 16,80 %] p<0,0001	1,86 [1,27; 2,71] p=0,0014	0,0011
Pneumonie	35/346 (10,1 %)	NA [NA; NA]	11/354 (3,1 %)	NA [NA; NA]	3,58 [1,77; 7,24] p=0,0003	3,25 [1,69; 6,27] p=0,0002	7,00 % [3,40 %; 10,60 %] p=0,0002	2,88 [1,45; 5,72] p=0,0024	0,0015
Bronchitis	8/346 (2,3 %)	NA [NA; NA]	2/354 (0,6 %)	NA [NA; NA]	4,15 [0,88; 19,55] p=0,0977	4,07 [0,88; 18,75] p=0,0508	1,80 % [0,00 %; 3,50 %] p=0,0523	4,01 [0,85; 18,93] p=0,0790	0,0573
Infektion der unteren Atemwege	8/346 (2,3 %)	NA [NA; NA]	3/354 (0,8 %)	NA [NA; NA]	2,82 [0,73; 10,89] p=0,2070	2,73 [0,74; 10,14] p=0,1184	1,50 % [-0,40 %; 3,30 %] p=0,1178	2,11 [0,54; 8,17] p=0,2815	0,2700
Infektion der oberen Atemwege	7/346 (2,0 %)	NA [NA; NA]	3/354 (0,8 %)	NA [NA; NA]	2,44 [0,62; 9,58] p=0,3195	2,40 [0,62; 9,25] p=0,1886	1,20 % [-0,60 %; 2,90 %] p=0,1889	1,99 [0,50; 7,96] p=0,3304	0,3209
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums									
Gesamte SOC	21/346 (6,1 %)	NA [NA; NA]	12/354 (3,4 %)	NA [NA; NA]	1,88 [0,90; 3,91] p=0,1268	1,80 [0,91; 3,57] p=0,0888	2,70 % [-0,40 %; 5,80 %] p=0,0889	1,66 [0,81; 3,40] p=0,1668	0,1620

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Herzerkrankungen									
Gesamte SOC	18/346 (5,2 %)	NA [NA; NA]	15/354 (4,2 %)	NA [NA; NA]	1,23 [0,60; 2,49] p=0,7027	1,21 [0,62; 2,34] p=0,5743	0,90 % [-2,20 %; 4,00 %] p=0,5735	0,99 [0,49; 2,02] p=0,9875	0,9875
Erkrankungen des Nervensystems									
Gesamte SOC	16/346 (4,6 %)	NA [NA; NA]	10/354 (2,8 %)	NA [NA; NA]	1,65 [0,74; 3,67] p=0,2902	1,63 [0,75; 3,53] p=0,2087	1,80 % [-1,00 %; 4,60 %] p=0,2137	1,14 [0,49; 2,65] p=0,7536	0,7534
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
Gesamte SOC	15/346 (4,3 %)	NA [NA; NA]	21/354 (5,9 %)	NA [NA; NA]	0,71 [0,36; 1,43] p=0,4325	0,73 [0,39; 1,38] p=0,3378	-1,60 % [-4,80 %; 1,60 %] p=0,3360	0,70 [0,36; 1,35] p=0,2861	0,2812
Anämie	6/346 (1,7 %)	NA [NA; NA]	9/354 (2,5 %)	NA [NA; NA]	0,67 [0,24; 1,91] p=0,6258	0,68 [0,24; 1,89] p=0,4523	-0,80 % [-3,00 %; 1,30 %] p=0,4539	0,56 [0,19; 1,66] p=0,2992	0,2929
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
Gesamte SOC	15/346 (4,3 %)	NA [NA; NA]	16/354 (4,5 %)	NA [NA; NA]	0,95 [0,46; 1,96] p=1,0000	0,95 [0,48; 1,90] p=0,8893	-0,20 % [-3,30 %; 2,80 %] p=0,8890	0,88 [0,43; 1,78] p=0,7186	0,7185
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Gesamte SOC	14/346 (4,0 %)	NA [NA; NA]	19/354 (5,4 %)	NA [NA; NA]	0,74 [0,37; 1,49] p=0,5030	0,75 [0,38; 1,46] p=0,3960	-1,40 % [-4,50 %; 1,80 %] p=0,3986	0,69 [0,35; 1,39] p=0,2990	0,2963

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
Gesamte SOC	14/346 (4,0 %)	NA [NA; NA]	9/354 (2,5 %)	NA [NA; NA]	1,61 [0,69; 3,80] p=0,3720	1,58 [0,70; 3,59] p=0,2690	1,50 % [-1,20 %; 4,10 %] p=0,2695	1,07 [0,43; 2,62] p=0,8870	0,8868
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen									
Gesamte SOC	12/346 (3,5 %)	NA [NA; NA]	5/354 (1,4 %)	NA [NA; NA]	2,47 [0,87; 7,05] p=0,1310	2,44 [0,87; 6,87] p=0,0808	2,00 % [-0,30 %; 4,30 %] p=0,0811	1,81 [0,62; 5,33] p=0,2797	0,2727
Erkrankungen der Nieren und Harnwege									
Gesamte SOC	5/346 (1,4 %)	NA [NA; NA]	10/354 (2,8 %)	NA [NA; NA]	0,50 [0,17; 1,47] p=0,3069	0,51 [0,17; 1,46] p=0,1997	-1,40 % [-3,50 %; 0,70 %] p=0,1975	0,40 [0,13; 1,27] p=0,1209	0,1083
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison. Quelle: Studienbericht 54767414MMY3007, Tabelle TSFAE05A (45); Janssen Zusatzanalysen (73).									

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

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Verträglichkeit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 2 % nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 2. Datenschnitt

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Gesamte SOC	80/346 (23,1 %)	NA [NA; NA]	42/354 (11,9 %)	NA [NA; NA]	2,27 [1,50; 3,43] p=0,0001	1,95 [1,39; 2,74] p<0,0001	11,20 % [5,70 %; 16,80 %] p<0,0001	1,85 [1,27; 2,71] p=0,0014	0,0011
Pneumonie	35/346 (10,1 %)	NA [NA; NA]	11/354 (3,1 %)	NA [NA; NA]	3,58 [1,77; 7,24] p=0,0003	3,25 [1,69; 6,27] p=0,0002	7,00 % [3,40 %; 10,60 %] p=0,0002	2,88 [1,45; 5,71] p=0,0024	0,0015
Bronchitis	8/346 (2,3 %)	NA [NA; NA]	2/354 (0,6 %)	NA [NA; NA]	4,15 [0,88; 19,55] p=0,0977	4,07 [0,88; 18,75] p=0,0508	1,80 % [0,00 %; 3,50 %] p=0,0523	4,01 [0,85; 18,93] p=0,0790	0,0573
Infektion der unteren Atemwege	8/346 (2,3 %)	NA [NA; NA]	3/354 (0,8 %)	NA [NA; NA]	2,82 [0,73; 10,89] p=0,2070	2,73 [0,74; 10,14] p=0,1184	1,50 % [-0,40 %; 3,30 %] p=0,1178	2,11 [0,54; 8,17] p=0,2815	0,2700
Infektion der oberen Atemwege	7/346 (2,0 %)	NA [NA; NA]	3/354 (0,8 %)	NA [NA; NA]	2,44 [0,62; 9,58] p=0,3195	2,40 [0,62; 9,25] p=0,1886	1,20 % [-0,60 %; 2,90 %] p=0,1889	1,99 [0,50; 7,96] p=0,3304	0,3209
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums									
Gesamte SOC	22/346 (6,4 %)	NA [NA; NA]	12/354 (3,4 %)	NA [NA; NA]	1,97 [0,95; 4,08] p=0,0923	1,88 [0,95; 3,71] p=0,0638	3,00 % [-0,20 %; 6,10 %] p=0,0637	1,66 [0,81; 3,40] p=0,1677	0,1628

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Herzerkrankungen									
Gesamte SOC	18/346 (5,2 %)	NA [NA; NA]	16/354 (4,5 %)	NA [NA; NA]	1,14 [0,57; 2,30] p=0,8421	1,13 [0,59; 2,17] p=0,7067	0,60 % [-2,60 %; 3,80 %] p=0,7062	0,93 [0,46; 1,87] p=0,8446	0,8447
Herzinsuffizienz	2/346 (0,6 %)	NA [NA; NA]	8/354 (2,3 %)	NA [NA; NA]	0,25 [0,05; 1,17] p=0,1065	0,25 [0,05; 1,18] p=0,0559	-1,70 % [-3,50 %; 0,00 %] p=0,0552	0,09 [0,01; 0,78] p=0,0281	0,0075
Erkrankungen des Nervensystems									
Gesamte SOC	17/346 (4,9 %)	NA [NA; NA]	10/354 (2,8 %)	NA [NA; NA]	1,76 [0,80; 3,88] p=0,2148	1,73 [0,81; 3,71] p=0,1513	2,10 % [-0,80 %; 5,00 %] p=0,1556	1,14 [0,49; 2,64] p=0,7566	0,7564
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
Gesamte SOC	15/346 (4,3 %)	NA [NA; NA]	21/354 (5,9 %)	NA [NA; NA]	0,71 [0,36; 1,43] p=0,4325	0,73 [0,39; 1,38] p=0,3378	-1,60 % [-4,80 %; 1,60 %] p=0,3360	0,70 [0,36; 1,35] p=0,2861	0,2812
Anämie	6/346 (1,7 %)	NA [NA; NA]	9/354 (2,5 %)	NA [NA; NA]	0,67 [0,24; 1,91] p=0,6258	0,68 [0,24; 1,89] p=0,4523	-0,80 % [-3,00 %; 1,30 %] p=0,4539	0,56 [0,19; 1,66] p=0,2988	0,2924
Febrile Neutropenie	2/346 (0,6 %)	NA [NA; NA]	7/354 (2,0 %)	NA [NA; NA]	0,29 [0,06; 1,37] p=0,1859	0,29 [0,06; 1,41] p=0,0987	-1,40 % [-3,00 %; 0,30 %] p=0,0986	0,27 [0,06; 1,29] p=0,1007	0,0778

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Gesamte SOC	15/346 (4,3 %)	NA [NA; NA]	19/354 (5,4 %)	NA [NA; NA]	0,80 [0,40; 1,59] p=0,6320	0,80 [0,42; 1,55] p=0,5118	-1,10 % [-4,30 %; 2,10 %] p=0,5151	0,69 [0,35; 1,39] p=0,2990	0,2963
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
Gesamte SOC	15/346 (4,3 %)	NA [NA; NA]	16/354 (4,5 %)	NA [NA; NA]	0,95 [0,46; 1,96] p=1,0000	0,95 [0,48; 1,90] p=0,8893	-0,20 % [-3,30 %; 2,80 %] p=0,8890	0,88 [0,43; 1,78] p=0,7186	0,7185
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
Gesamte SOC	15/346 (4,3 %)	NA [NA; NA]	9/354 (2,5 %)	NA [NA; NA]	1,73 [0,74; 4,03] p=0,2769	1,69 [0,75; 3,80] p=0,1955	1,80 % [-0,90 %; 4,50 %] p=0,1967	1,07 [0,43; 2,62] p=0,8887	0,8885
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen									
Gesamte SOC	12/346 (3,5 %)	NA [NA; NA]	5/354 (1,4 %)	NA [NA; NA]	2,47 [0,87; 7,05] p=0,1310	2,44 [0,87; 6,87] p=0,0808	2,00 % [-0,30 %; 4,30 %] p=0,0811	1,81 [0,62; 5,33] p=0,2797	0,2727
Erkrankungen der Nieren und Harnwege									
Gesamte SOC	5/346 (1,4 %)	NA [NA; NA]	10/354 (2,8 %)	NA [NA; NA]	0,50 [0,17; 1,47] p=0,3069	0,51 [0,17; 1,46] p=0,1997	-1,40 % [-3,50 %; 0,70 %] p=0,1975	0,40 [0,13; 1,27] p=0,1209	0,1083
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).									

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.									
d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison. Quelle: 120-Tage-Sicherheitsbericht 54767414MMY3007, Tabelle TSFAE05A (53); Janssen Zusatzanalysen (73).									

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Verträglichkeit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥2 % nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Gesamte SOC	83/346 (24,0 %)	NA [NA; NA]	42/354 (11,9 %)	NA [NA; NA]	2,38 [1,58; 3,59] p<0,0001	2,02 [1,44; 2,83] p<0,0001	12,10 % [6,50 %; 17,70 %] p<0,0001	1,85 [1,27; 2,71] p=0,0014	0,0011
Pneumonie	38/346 (11,0 %)	NA [NA; NA]	11/354 (3,1 %)	NA [NA; NA]	3,93 [1,96; 7,91] p<0,0001	3,53 [1,84; 6,76] p<0,0001	7,90 % [4,10 %; 11,60 %] p<0,0001	2,88 [1,45; 5,71] p=0,0024	0,0015
Bronchitis	9/346 (2,6 %)	NA [NA; NA]	2/354 (0,6 %)	NA [NA; NA]	4,67 [1,01; 21,63] p=0,0575	4,57 [1,01; 20,75] p=0,0301	2,00 % [0,20 %; 3,90 %] p=0,0310	4,01 [0,85; 18,93] p=0,0790	0,0573

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Infektion der unteren Atemwege	9/346 (2,6 %)	NA [NA; NA]	3/354 (0,8 %)	NA [NA; NA]	3,18 [0,84; 12,02] p=0,1311	3,07 [0,84; 11,20] p=0,0736	1,80 % [-0,20 %; 3,70 %] p=0,0731	2,11 [0,54; 8,17] p=0,2815	0,2700
Infektion der oberen Atemwege	7/346 (2,0 %)	NA [NA; NA]	3/354 (0,8 %)	NA [NA; NA]	2,44 [0,62; 9,58] p=0,3195	2,40 [0,62; 9,25] p=0,1886	1,20 % [-0,60 %; 2,90 %] p=0,1889	1,99 [0,50; 7,96] p=0,3304	0,3209
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums									
Gesamte SOC	22/346 (6,4 %)	NA [NA; NA]	12/354 (3,4 %)	NA [NA; NA]	1,97 [0,95; 4,08] p=0,0923	1,88 [0,95; 3,71] p=0,0638	3,00 % [-0,20 %; 6,10 %] p=0,0637	1,66 [0,81; 3,40] p=0,1677	0,1628
Herzerkrankungen									
Gesamte SOC	19/346 (5,5 %)	NA [NA; NA]	16/354 (4,5 %)	NA [NA; NA]	1,21 [0,61; 2,42] p=0,7057	1,20 [0,63; 2,27] p=0,5805	0,90 % [-2,30 %; 4,10 %] p=0,5804	0,93 [0,46; 1,87] p=0,8446	0,8447
Herzinsuffizienz	2/346 (0,6 %)	NA [NA; NA]	8/354 (2,3 %)	NA [NA; NA]	0,25 [0,05; 1,17] p=0,1065	0,25 [0,05; 1,18] p=0,0559	-1,70 % [-3,50 %; 0,00 %] p=0,0552	0,09 [0,01; 0,78] p=0,0281	0,0075
Erkrankungen des Nervensystems									
Gesamte SOC	17/346 (4,9 %)	NA [NA; NA]	10/354 (2,8 %)	NA [NA; NA]	1,76 [0,80; 3,88] p=0,2148	1,73 [0,81; 3,71] p=0,1513	2,10 % [-0,80 %; 5,00 %] p=0,1556	1,14 [0,49; 2,64] p=0,7566	0,7564
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Gesamte SOC	16/346 (4,6 %)	NA [NA; NA]	19/354 (5,4 %)	NA [NA; NA]	0,85 [0,43; 1,68] p=0,7681	0,86 [0,45; 1,63] p=0,6389	-0,80 % [-4,00 %; 2,50 %] p=0,6416	0,69 [0,35; 1,39] p=0,2990	0,2963

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
Gesamte SOC	16/346 (4,6 %)	NA [NA; NA]	9/354 (2,5 %)	NA [NA; NA]	1,86 [0,81; 4,28] p=0,1959	1,82 [0,82; 4,04] p=0,1351	2,10 % [-0,70 %; 4,90 %] p=0,1368	1,07 [0,43; 2,62] p=0,8887	0,8885
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
Gesamte SOC	15/346 (4,3 %)	NA [NA; NA]	21/354 (5,9 %)	NA [NA; NA]	0,71 [0,36; 1,43] p=0,4325	0,73 [0,39; 1,38] p=0,3378	-1,60 % [-4,80 %; 1,60 %] p=0,3360	0,70 [0,36; 1,35] p=0,2861	0,2812
Anämie	6/346 (1,7 %)	NA [NA; NA]	9/354 (2,5 %)	NA [NA; NA]	0,67 [0,24; 1,91] p=0,6258	0,68 [0,24; 1,89] p=0,4523	-0,80 % [-3,00 %; 1,30 %] p=0,4539	0,56 [0,19; 1,66] p=0,2988	0,2924
Febrile Neutropenie	2/346 (0,6 %)	NA [NA; NA]	7/354 (2,0 %)	NA [NA; NA]	0,29 [0,06; 1,37] p=0,1859	0,29 [0,06; 1,41] p=0,0987	-1,40 % [-3,00 %; 0,30 %] p=0,0986	0,27 [0,06; 1,29] p=0,1007	0,0778
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
Gesamte SOC	15/346 (4,3 %)	NA [NA; NA]	16/354 (4,5 %)	NA [NA; NA]	0,95 [0,46; 1,96] p=1,0000	0,95 [0,48; 1,90] p=0,8893	-0,20 % [-3,30 %; 2,80 %] p=0,8890	0,88 [0,43; 1,78] p=0,7186	0,7185
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen									
Gesamte SOC	13/346 (3,8 %)	NA [NA; NA]	5/354 (1,4 %)	NA [NA; NA]	2,68 [0,95; 7,56] p=0,0865	2,65 [0,95; 7,37] p=0,0526	2,30 % [0,00 %; 4,70 %] p=0,0528	1,81 [0,62; 5,33] p=0,2797	0,2727

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Erkrankungen der Nieren und Harnwege									
Gesamte SOC	5/346 (1,4 %)	NA [NA; NA]	10/354 (2,8 %)	NA [NA; NA]	0,50 [0,17; 1,47] p=0,3069	0,51 [0,17; 1,46] p=0,1997	-1,40 % [-3,50 %; 0,70 %] p=0,1975	0,40 [0,13; 1,27] p=0,1209	0,1083
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison. Quelle: Bericht zum 3. Datenschnitt 54767414MMY3007, Tabelle TSFAE05AA_ASH (54); Janssen Zusatzanalysen (73).									

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen mit einer Häufigkeit ≥1 % nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 1. Datenschnitt

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Gesamte SOC	3/346 (0,9 %)	NA [NA; NA]	5/354 (1,4 %)	NA [NA; NA]	0,62 [0,15; 2,60] p=0,7684	0,62 [0,15; 2,62] p=0,5098	-0,50 % [-2,10 %; 1,00 %] p=0,5121	0,51 [0,12; 2,15] p=0,3602	0,3515

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums									
Gesamte SOC	3/346 (0,9 %)	NA [NA; NA]	4/354 (1,1 %)	NA [NA; NA]	0,77 [0,17; 3,53] p=1,0000	0,77 [0,18; 3,39] p=0,7354	-0,30 % [-1,70 %; 1,20 %] p=0,7329	0,69 [0,15; 3,09] p=0,6265	0,6246
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
Gesamte SOC	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	4/354 (1,1 %)	NA [NA; NA]	0,24 [0,03; 2,23] p=0,3774	0,25 [0,03; 2,22] p=0,1807	-0,90 % [-2,10 %; 0,40 %] p=0,1755	0,26 [0,03; 2,29] p=0,2228	0,1884
Erkrankungen des Nervensystems									
Gesamte SOC	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	13/354 (3,7 %)	NA [NA; NA]	0,08 [0,01; 0,59] p=0,0021	0,08 [0,01; 0,61] p=0,0015	-3,30 % [-5,40 %; -1,30 %] p=0,0013	0,08 [0,01; 0,59] p=0,0135	0,0014
Periphere sensorische Neuropathie	0/346 (0,0 %)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA	-1,70 % [-3,00 %; -0,30 %] p=0,0144	NA [NA; NA] NA	0,0166
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). e: Nullzellenkorrektur: OR=0,08; 95 %-KI: [0,00; 1,39] Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison.									

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Quelle: Studienbericht 54767414MMY3007, Tabelle TSFAE14 (45); Janssen Zusatzanalysen (73).									

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen mit einer Häufigkeit ≥ 1 % nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 2. Datenschnitt

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Gesamte SOC	4/346 (1,2 %)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7 %)	NA [NA; NA]	0,68 [0,19; 2,43] p=0,7822	0,68 [0,19; 2,45] p=0,5482	-0,50 % [-2,30 %; 1,20 %] p=0,5486	0,43 [0,11; 1,73] p=0,2356	0,2223
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums									
Gesamte SOC	3/346 (0,9 %)	NA [NA; NA]	4/354 (1,1 %)	NA [NA; NA]	0,77 [0,17; 3,53] p=1,0000	0,77 [0,18; 3,39] p=0,7354	-0,30 % [-1,70 %; 1,20 %] p=0,7329	0,69 [0,15; 3,09] p=0,6265	0,6246
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
Gesamte SOC	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	4/354 (1,1 %)	NA [NA; NA]	0,24 [0,03; 2,23] p=0,3774	0,25 [0,03; 2,22] p=0,1807	-0,90 % [-2,10 %; 0,40 %] p=0,1755	0,26 [0,03; 2,29] p=0,2228	0,1884

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Erkrankungen des Nervensystems									
Gesamte SOC	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	13/354 (3,7 %)	NA [NA; NA]	0,08 [0,01; 0,59] p=0,0021	0,08 [0,01; 0,61] p=0,0015	-3,30 % [-5,40 %; -1,30 %] p=0,0013	0,08 [0,01; 0,59] p=0,0135	0,0014
Periphere sensorische Neuropathie	0/346 (0,0 %)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA	-1,70 % [-3,00 %; -0,30 %] p=0,0144	NA [NA; NA] NA	0,0166
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). e: Nullzellenkorrektur: OR=0,08; 95 %-KI: [0,00; 1,39] Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison. Quelle: 120-Tage-Sicherheitsbericht 54767414MMY3007, Tabelle 11 (53); Janssen Zusatzanalysen (73).									

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

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen mit einer Häufigkeit ≥ 1 % nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 3. Datenschnitt

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Gesamte SOC	5/346 (1,4 %)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7 %)	NA [NA; NA]	0,85 [0,26; 2,82] p=1,0000	0,85 [0,26; 2,83] p=0,7900	-0,20 % [-2,10 %; 1,60 %] p=0,7906	0,43 [0,11; 1,73] p=0,2356	0,2223
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums									
Gesamte SOC	3/346 (0,9 %)	NA [NA; NA]	4/354 (1,1 %)	NA [NA; NA]	0,77 [0,17; 3,53] p=1,0000	0,77 [0,18; 3,39] p=0,7354	-0,30 % [-1,70 %; 1,20 %] p=0,7329	0,69 [0,15; 3,09] p=0,6265	0,6246
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
Gesamte SOC	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	4/354 (1,1 %)	NA [NA; NA]	0,24 [0,03; 2,23] p=0,3774	0,25 [0,03; 2,22] p=0,1807	-0,90 % [-2,10 %; 0,40 %] p=0,1755	0,26 [0,03; 2,29] p=0,2228	0,1884
Erkrankungen des Nervensystems									
Gesamte SOC	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	13/354 (3,7 %)	NA [NA; NA]	0,08 [0,01; 0,59] p=0,0021	0,08 [0,01; 0,61] p=0,0015	-3,30 % [-5,40 %; -1,30 %] p=0,0013	0,08 [0,01; 0,59] p=0,0135	0,0014
Periphere sensorische Neuropathie	0/346 (0,0 %)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA	-1,70 % [-3,00 %; -0,30 %] p=0,0144	NA [NA; NA] NA	0,0166
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre).									

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

	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). e: Nullzellenkorrektur: OR=0,08; 95 %-KI: [0,00; 1,39] Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison. Quelle: Bericht zum 3. Datenschnitt 54767414MMY3007, Tabelle TSFAE14_ASH (54); Janssen Zusatzanalysen (73).									

Für **Jegliche unerwünschten Ereignisse** mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem der beiden Studienarme treten zum 1. Datenschnitt bei den SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und Gefäßerkrankungen* sowie bei den PT *Anämie, Infektion der oberen Atemwege, Pneumonie, Bronchitis, Ödem peripher, Husten, Dyspnoe und Hypertonie* signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen auf. Dabei treten Jegliche unerwünschten Ereignisse in den SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und Gefäßerkrankungen* sowie in den PT *Infektion der oberen Atemwege, Pneumonie, Bronchitis, Ödem peripher, Husten, Dyspnoe und Hypertonie* jeweils signifikant häufiger zum Nachteil des Behandlungsarmes mit Daratumumab auf. In den zeitadjustierten Analysen bestätigt sich mit Ausnahme für den PT *Bronchitis* dieses Ergebnis. Jegliche unerwünschten Ereignisse in dem PT *Anämie* treten hingegen signifikant seltener im Behandlungsarm mit Daratumumab auf. Dieser signifikante Vorteil für den Behandlungsarm mit Daratumumab bleibt in der zeitadjustierten Analyse bestehen. Zusätzlich lässt sich in der zeitadjustierten Analyse als PT die *Periphere sensorische Neuropathie* als statistisch signifikant zum Vorteil des Behandlungsarmes mit Daratumumab feststellen.

Zum 2. Datenschnitt treten bei den SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Gefäßerkrankungen und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* sowie bei den PT *Anämie, Infektion der oberen Atemwege, Pneumonie, Bronchitis, Ödem peripher, Husten, Dyspnoe und Hypertonie* signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen auf. Dabei treten Jegliche unerwünschten Ereignisse in den SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Gefäßerkrankungen und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* sowie bei den PT *Infektion der oberen Atemwege, Pneumonie, Bronchitis, Ödem peripher, Husten, Dyspnoe und Hypertonie* jeweils signifikant häufiger zum Nachteil des Behandlungsarmes mit Daratumumab auf. In den zeitadjustierten Analysen bestätigt sich dieses Ergebnis. Jegliche unerwünschten Ereignisse in dem PT *Anämie* treten hingegen signifikant seltener im Behandlungsarm mit Daratumumab auf. Dieser signifikante Vorteil für den Behandlungsarm mit Daratumumab bleibt in der zeitadjustierten Analyse bestehen. Zusätzlich lässt sich in der zeitadjustierten Analyse als PT die *Periphere sensorische Neuropathie* als statistisch signifikant zum Vorteil des Behandlungsarmes mit Daratumumab feststellen.

Zum 3. Datenschnitt treten bei den SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Gefäßerkrankungen und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* sowie bei den PT *Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, Pneumonie, Virale Infektion der oberen Atemwege, Ödem peripher, Husten, Dyspnoe und Hypertonie* signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen auf. Dabei treten Jegliche unerwünschten Ereignisse in den SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Gefäßerkrankungen und Verletzung,*

Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen sowie bei den PT *Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, Pneumonie, Virale Infektion der oberen Atemwege, Ödem peripher, Husten, Dyspnoe und Hypertonie* jeweils signifikant häufiger zum Nachteil des Behandlungsarmes mit Daratumumab auf. In den zeitadjustierten Analysen bestätigt sich mit Ausnahme der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* sowie des PT *Virale Infektion der oberen Atemwege* dieses Ergebnis. Zusätzlich lassen sich in der zeitadjustierten Analyse als PT die *Anämie* und die *Periphere sensorische Neuropathie* als statistisch signifikant zum Vorteil des Behandlungsarmes mit Daratumumab feststellen.

Bei **Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)** mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % in einem der beiden Studienarme treten zum 1. Datenschnitt bei den SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* und *Gefäßerkrankungen* sowie bei dem PT *Pneumonie* signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen auf. Dabei sind diese jeweils zum Nachteil des Behandlungsarmes mit Daratumumab. In den zeitadjustierten Analysen bleibt dieses Ergebnis jeweils bestehen.

Zum 2. Datenschnitt treten bei den SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* und *Gefäßerkrankungen* sowie bei den PT *Pneumonie* und *Herzinsuffizienz* signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen auf. Dabei sind diese jeweils zum Nachteil des Behandlungsarmes mit Daratumumab. In den zeitadjustierten Analysen bestätigt sich mit Ausnahme für die SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* dieses Ergebnis.

Zum 3. Datenschnitt bestätigt sich das Ergebnis des 2. Datenschnittes.

Bei **Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen** mit einer Häufigkeit von mindestens 2 % in einem der beiden Studienarme treten zum 1. Datenschnitt bei der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* und dem PT *Pneumonie* signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen auf. Dabei sind diese jeweils zum Nachteil des Behandlungsarmes mit Daratumumab. In den zeitadjustierten Analysen bleibt dieses Ergebnis jeweils bestehen.

Zum 2. sowie zum 3. Datenschnitt treten bei den selben SOC und PT signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen auf, auch zu diesen Datenschnitten jeweils häufiger zum Nachteil des Behandlungsarmes mit Daratumumab. In den zeitadjustierten Analysen bleibt dieses Ergebnis jeweils bestehen.

Bei **Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen** mit einer Häufigkeit von mindestens 1 % in einem der beiden Studienarme tritt zum 1. Datenschnitt bei der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen auf. Dabei ist dieser zum Vorteil des Behandlungsarmes mit Daratumumab. In der zeitadjustierten Analyse bleibt dieses Ergebnis bestehen.

Zum 2. sowie zum 3. Datenschnitt treten bei der selben SOC signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen auf, auch zu diesen Datenschnitten jeweils häufiger zum Vorteil des Behandlungsarmes mit Daratumumab. In den zeitadjustierten Analysen bleibt dieses Ergebnis jeweils bestehen.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsreaktionen (nur für den D-VMP-Arm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALCYONE	Patienten n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^b [95 %-KI] p-Wert	HR ^c [95 %-KI] p-Wert	Log- rank p-Wert ^d
Jegliche UE							
1. Datenschnitt (12.06.2017)							
D-VMP ^e	96/346 (27,7 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
VMP	0/354 (0,0 %)	NA [NA; NA]					
2. Datenschnitt (12.10.2017)							
D-VMP ^e	96/346 (27,7 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
VMP	0/354 (0,0 %)	NA [NA; NA]					
3. Datenschnitt (12.06.2018)							
D-VMP ^e	99/346 (28,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
VMP	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]					
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)							
1. Datenschnitt (12.06.2017)							
D-VMP ^e	17/346 (4,9 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
VMP	0/354 (0,0 %)	NA [NA; NA]					
2. Datenschnitt (12.10.2017)							
D-VMP ^e	17/346 (4,9 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
VMP	0/354 (0,0 %)	NA [NA; NA]					

ALCYONE	Patienten n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^b [95 %-KI] p-Wert	HR ^c [95 %-KI] p-Wert	Log- rank p-Wert ^d
3. Datenschnitt (12.06.2018)							
D-VMP ^e	18/346 (5,2 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
VMP	0/354 (0,0 %)	NA [NA; NA]					
Schwerwiegende UE							
1. Datenschnitt (12.06.2017)							
D-VMP ^e	8/346 (2,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
VMP	0/354 (0,0 %)	NA [NA; NA]					
2. Datenschnitt (12.10.2017)							
D-VMP ^e	8/346 (2,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
VMP	0/354 (0,0 %)	NA [NA; NA]					
3. Datenschnitt (12.06.2018)							
D-VMP ^e	8/346 (2,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
VMP	0/354 (0,0 %)	NA [NA; NA]					
UE, die zum Therapieabbruch führen							
1. Datenschnitt (12.06.2017)							
D-VMP ^e	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
VMP	0/354 (0,0 %)	NA [NA; NA]					
2. Datenschnitt (12.10.2017)							
D-VMP ^e	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
VMP	0/354 (0,0 %)	NA [NA; NA]					
3. Datenschnitt (12.06.2018)							
D-VMP ^e	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
VMP	0/354 (0,0 %)	NA [NA; NA]					

ALCYONE	Patienten n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^b [95 %-KI] p-Wert	HR ^c [95 %-KI] p-Wert	Log- rank p-Wert ^d
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). e: Da dieser bevorzugte Begriff nur im D-VMP Arm auftreten kann, ist die Angabe von Effektmaßen hier nicht sinnvoll. Diese werden daher als NA angegeben. Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison. Quelle: Studienbericht 54767414MMY3007, Tabelle TSFAE06A (45); 120-Tage-Sicherheitsbericht 54767414MMY3007, Tabelle TSFAE06A (53); Bericht zum 3. Datenschnitt 54767414MMY3007, Tabelle TSFAE06A_ASH (54); Janssen Zusatzanalysen (73).							

Die Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse *Infusionsreaktionen* werden nur im Behandlungsarm mit Daratumumab berichtet, da nur in diesem Infusionen verabreicht werden. Daher ist die Angabe von Effektmaßen hier nicht sinnvoll. Die unerwünschten Ereignisse treten zum 1. Datenschnitt hauptsächlich als *Jegliche unerwünschten Ereignisse* auf (27,7 %). Als *Schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥3) treten sie zu 4,9 % auf und als *Schwerwiegende Ereignisse* zu 2,3 %. Als *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* treten sie lediglich zu 0,3 % auf.

Zwischen den einzelnen Datenschnitten ist dabei entweder kaum ein Unterschied oder kein Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens festzustellen.

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den 1., 2. und 3. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (als SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALCYONE	Patienten n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^b [95 %-KI] p-Wert	HR ^c [95 %-KI] p-Wert	Log- rank p-Wert ^d
Jegliche UE							
1. Datenschnitt (12.06.2017)							
D-VMP	231/346 (66,8 %)	6,44 [4,76; 8,44]	2,16 [1,59; 2,93] p<0,0001	1,39 [1,22; 1,58] p<0,0001	18,70 % [11,50 %; 25,90 %] p<0,0001	1,42 [1,16; 1,74] p=0,0006	0,0006
VMP	170/354 (48,0 %)	10,64 [8,21; NA]					
2. Datenschnitt (12.10.2017)							
D-VMP	238/346 (68,8 %)	6,44 [4,76; 8,35]	2,38 [1,74; 3,24] p<0,0001	1,43 [1,26; 1,63] p<0,0001	20,70 % [13,60 %; 27,90 %] p<0,0001	1,43 [1,17; 1,75] p=0,0004	0,0004
VMP	170/354 (48,0 %)	10,64 [8,21; NA]					
3. Datenschnitt (12.06.2018)							
D-VMP	249/346 (72,0 %)	6,44 [4,76; 8,35]	2,76 [2,02; 3,78] p<0,0001	1,50 [1,32; 1,70] p<0,0001	23,90 % [16,90 %; 31,00 %] p<0,0001	1,43 [1,17; 1,75] p=0,0004	0,0004
VMP	170/354 (48,0 %)	10,64 [8,21; NA]					
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)							
1. Datenschnitt (12.06.2017)							
D-VMP	81/346 (23,4 %)	NA [NA; NA]	1,80 [1,22; 2,65] p=0,0039	1,60 [1,17; 2,19] p=0,0030	8,80 % [3,00 %; 14,50 %] p=0,0028	1,47 [1,03; 2,10] p=0,0321	0,0308
VMP	52/354 (14,7 %)	NA [NA; NA]					
2. Datenschnitt (12.10.2017)							
D-VMP	83/346 (24,0 %)	NA [NA; NA]	1,86 [1,26; 2,73] p=0,0022	1,64 [1,20; 2,24] p=0,0016	9,40 % [3,60 %; 15,10 %] p=0,0015	1,47 [1,03; 2,10] p=0,0325	0,0312
VMP	52/354 (14,7 %)	NA [NA; NA]					
3. Datenschnitt (12.06.2018)							
D-VMP	88/346 (25,4 %)	NA [NA; NA]	2,02 [1,37; 2,96] p=0,0004	1,74 [1,28; 2,37] p=0,0003	10,80 % [5,00 %; 16,70 %] p=0,0003	1,47 [1,03; 2,10] p=0,0325	0,0312
VMP	52/354 (14,7 %)	NA [NA; NA]					

ALCYONE	Patienten n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^b [95 %-KI] p-Wert	HR ^c [95 %-KI] p-Wert	Log- rank p-Wert ^d
Schwerwiegende UE							
1. Datenschnitt (12.06.2017)							
D-VMP	80/346 (23,1 %)	NA [NA; NA]	2,27 [1,50; 3,43] p=0,0001	1,95 [1,39; 2,74] p<0,0001	11,20 % [5,70 %; 16,80 %] p<0,0001	1,86 [1,27; 2,71] p=0,0014	0,0011
VMP	42/354 (11,9 %)	NA [NA; NA]					
2. Datenschnitt (12.10.2017)							
D-VMP	80/346 (23,1 %)	NA [NA; NA]	2,27 [1,50; 3,43] p=0,0001	1,95 [1,39; 2,74] p<0,0001	11,20 % [5,70 %; 16,80 %] p<0,0001	1,85 [1,27; 2,71] p=0,0014	0,0011
VMP	42/354 (11,9 %)	NA [NA; NA]					
3. Datenschnitt (12.06.2018)							
D-VMP	83/346 (24,0 %)	NA [NA; NA]	2,38 [1,58; 3,59] p<0,0001	2,02 [1,44; 2,83] p<0,0001	12,10 % [6,50 %; 17,70 %] p<0,0001	1,85 [1,27; 2,71] p=0,0014	0,0011
VMP	42/354 (11,9 %)	NA [NA; NA]					
UE, die zum Therapieabbruch führen							
1. Datenschnitt (12.06.2017)							
D-VMP	3/346 (0,9 %)	NA [NA; NA]	0,62 [0,15; 2,60] p=0,7684	0,62 [0,15; 2,62] p=0,5098	-0,50 % [-2,10 %; 1,00 %] p=0,5121	0,51 [0,12; 2,15] p=0,3602	0,3515
VMP	5/354 (1,4 %)	NA [NA; NA]					
2. Datenschnitt (12.10.2017)							
D-VMP	4/346 (1,2 %)	NA [NA; NA]	0,68 [0,19; 2,43] p=0,7822	0,68 [0,19; 2,45] p=0,5482	-0,50 % [-2,30 %; 1,20 %] p=0,5486	0,43 [0,11; 1,73] p=0,2356	0,2223
VMP	6/354 (1,7 %)	NA [NA; NA]					
3. Datenschnitt (12.06.2018)							
D-VMP	5/346 (1,4 %)	NA [NA; NA]	0,85 [0,26; 2,82] p=1,0000	0,85 [0,26; 2,83] p=0,7900	-0,20 % [-2,10 %; 1,60 %] p=0,7906	0,43 [0,11; 1,73] p=0,2356	0,2223
VMP	6/354 (1,7 %)	NA [NA; NA]					
a: Analyse-Population: Safety-Population.							
b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).							
c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.							

ALCYONE	Patienten n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^b [95 %-KI] p-Wert	HR ^c [95 %-KI] p-Wert	Log- rank p-Wert ^d
d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison. Quelle: Studienbericht 54767414MMY3007, Tabelle TSFAE20A (45); 120-Tage-Sicherheitsbericht 54767414MMY3007, Tabelle TSFAE18_4MSU (53); Janssen Zusatzanalysen (73).							

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (als SOC)* werden als *Jegliche unerwünschten Ereignisse* zum 1. Datenschnitt signifikant häufiger von den Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab berichtet. In der zeitadjustierten Analyse bleibt dieser statistisch signifikante Unterschied bestehen. Zum 2. und 3. Datenschnitt verändern sich die Ergebnisse dabei kaum oder gar nicht.

Als *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)* werden Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (als SOC)* zum 1. Datenschnitt signifikant häufiger von den Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab berichtet. In der zeitadjustierten Analyse bleibt dieser statistisch signifikante Unterschied bestehen. Zum 2. und 3. Datenschnitt verändern sich die Ergebnisse dabei kaum oder gar nicht.

Als *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* werden Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (als SOC)* zum 1. Datenschnitt signifikant häufiger von den Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab berichtet. In der zeitadjustierten Analyse bleibt dieser statistisch signifikante Unterschied bestehen. Zum 2. und 3. Datenschnitt verändern sich die Ergebnisse dabei nahezu kaum oder gar nicht.

Als *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* werden Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (als SOC)* zum 1. Datenschnitt numerisch seltener von den Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab berichtet. In der zeitadjustierten Analyse ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen festzustellen. Zum 2. und 3. Datenschnitt verändern sich die Ergebnisse dabei nahezu kaum oder gar nicht.

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den 1., 2. und 3. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie NEC (als HLT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALCYONE	Patienten n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^b [95 %-KI] p-Wert	HR ^c [95 %-KI] p-Wert	Log- rank p-Wert ^d
Jegliche UE							
1. Datenschnitt (12.06.2017)							
D-VMP	110/346 (31,8 %)	NA [NA; NA]	0,78 [0,57; 1,07] p=0,1428	0,85 [0,69; 1,05] p=0,1227	-5,50 % [-12,60 %; 1,50 %] p=0,1226	0,75 [0,58; 0,97] p=0,0288	0,0275
VMP	132/354 (37,3 %)	NA [NA; NA]					
2. Datenschnitt (12.10.2017)							
D-VMP	110/346 (31,8 %)	NA [NA; NA]	0,77 [0,57; 1,06] p=0,1248	0,85 [0,69; 1,04] p=0,1068	-5,80 % [-12,80 %; 1,20 %] p=0,1068	0,75 [0,58; 0,96] p=0,0245	0,0233
VMP	133/354 (37,6 %)	NA [NA; NA]					
3. Datenschnitt (12.06.2018)							
D-VMP	110/346 (31,8 %)	NA [NA; NA]	0,77 [0,57; 1,06] p=0,1248	0,85 [0,69; 1,04] p=0,1068	-5,80 % [-12,80 %; 1,20 %] p=0,1068	0,75 [0,58; 0,96] p=0,0245	0,0233
VMP	133/354 (37,6 %)	NA [NA; NA]					
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)							
1. Datenschnitt (12.06.2017)							
D-VMP	10/346 (2,9 %)	NA [NA; NA]	0,56 [0,25; 1,22] p=0,1999	0,57 [0,27; 1,22] p=0,1413	-2,20 % [-5,10 %; 0,70 %] p=0,1395	0,55 [0,25; 1,19] p=0,1275	0,1219
VMP	18/354 (5,1 %)	NA [NA; NA]					
2. Datenschnitt (12.10.2017)							
D-VMP	10/346 (2,9 %)	NA [NA; NA]	0,56 [0,25; 1,22] p=0,1999	0,57 [0,27; 1,22] p=0,1413	-2,20 % [-5,10 %; 0,70 %] p=0,1395	0,55 [0,25; 1,19] p=0,1275	0,1219
VMP	18/354 (5,1 %)	NA [NA; NA]					
3. Datenschnitt (12.06.2018)							
D-VMP	10/346 (2,9 %)	NA [NA; NA]	0,56 [0,25; 1,22] p=0,1999	0,57 [0,27; 1,22] p=0,1413	-2,20 % [-5,10 %; 0,70 %] p=0,1395	0,55 [0,25; 1,19] p=0,1275	0,1219
VMP	18/354 (5,1 %)	NA [NA; NA]					

ALCYONE	Patienten n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^b [95 %-KI] p-Wert	HR ^c [95 %-KI] p-Wert	Log- rank p-Wert ^d
Schwerwiegende UE							
1. Datenschnitt (12.06.2017)							
D-VMP	4/346 (1,2 %)	NA [NA; NA]	2,06 [0,37; 11,36] p=0,6669	2,04 [0,38; 10,95] p=0,3983	0,60 % [-0,80 %; 2,00 %] p=0,3985	1,94 [0,35; 10,58] p=0,4465	0,4382
VMP	2/354 (0,6 %)	NA [NA; NA]					
2. Datenschnitt (12.10.2017)							
D-VMP	4/346 (1,2 %)	NA [NA; NA]	2,06 [0,37; 11,36] p=0,6669	2,04 [0,38; 10,95] p=0,3983	0,60 % [-0,80 %; 2,00 %] p=0,3985	1,94 [0,35; 10,58] p=0,4465	0,4382
VMP	2/354 (0,6 %)	NA [NA; NA]					
3. Datenschnitt (12.06.2018)							
D-VMP	4/346 (1,2 %)	NA [NA; NA]	2,06 [0,37; 11,36] p=0,6669	2,04 [0,38; 10,95] p=0,3983	0,60 % [-0,80 %; 2,00 %] p=0,3985	1,94 [0,35; 10,58] p=0,4465	0,4382
VMP	2/354 (0,6 %)	NA [NA; NA]					
UE, die zum Therapieabbruch führen							
1. Datenschnitt (12.06.2017)							
D-VMP	0/346 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA	-2,00 % [-3,40 %; -0,50 %] p=0,0080	NA [NA; NA] NA	0,0099
VMP	7/354 (2,0 %)	NA [NA; NA]					
2. Datenschnitt (12.10.2017)							
D-VMP	0/346 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA	-2,00 % [-3,40 %; -0,50 %] p=0,0080	NA [NA; NA] NA	0,0099
VMP	7/354 (2,0 %)	NA [NA; NA]					
3. Datenschnitt (12.06.2018)							
D-VMP	0/346 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA ^e	NA [NA; NA] NA	-2,00 % [-3,40 %; -0,50 %] p=0,0080	NA [NA; NA] NA	0,0099
VMP	7/354 (2,0 %)	NA [NA; NA]					
a: Analyse-Population: Safety-Population.							
b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).							
c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.							

ALCYONE	Patienten n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^b [95 %-KI] p-Wert	HR ^c [95 %-KI] p-Wert	Log- rank p-Wert ^d
d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). e: Nullzellenkorrektur: 1. Datenschnitt: OR=0,07 [0,00; 1,18]; 2. Datenschnitt: OR=0,07 [0,00; 1,18]; 3. Datenschnitt: OR=0,07 [0,00; 1,18]. Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HLT: Begriff hoher Ebene (High Level Term); HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; NEC: Nicht an anderer Stelle klassifiziert (not elsewhere classified); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison. Quelle: Studienbericht 54767414MMY3007, Tabelle 35 (45); 120-Tage-Sicherheitsbericht 54767414MMY3007, Tabelle TSFAE27 (53); Janssen Zusatzanalysen (73).							

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse *Periphere Neuropathie NEC (als HLT)* werden als *Jegliche unerwünschten Ereignisse* zum 1. Datenschnitt numerisch seltener von den Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab berichtet. In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich ein signifikanter Unterschied zum Vorteil des D-VMP-Arms. Zum 2. und 3. Datenschnitt verändern sich die Ergebnisse dabei kaum oder gar nicht.

Als *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)* werden Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse *Periphere Neuropathie NEC (als HLT)* zum 1. Datenschnitt numerisch seltener von den Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab berichtet. In der zeitadjustierten Analyse ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen festzustellen. Zum 2. und 3. Datenschnitt verändern sich die Ergebnisse dabei nicht.

Als *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* werden Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse *Periphere Neuropathie NEC (als HLT)* zum 1. Datenschnitt numerisch häufiger von den Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab berichtet. In der zeitadjustierten Analyse ist kein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen. Zum 2. und 3. Datenschnitt verändern sich die Ergebnisse dabei nicht.

Als *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* werden Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse *Periphere Neuropathie NEC (als HLT)* zum 1. Datenschnitt von sieben Patienten berichtet hingegen von keinem Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Zum 2. und 3. Datenschnitt verändern sich die Ergebnisse dabei nicht.

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den 1., 2. und 3. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Blutungen (als SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALCYONE	Patienten n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^b [95 %-KI] p-Wert	HR ^c [95 %-KI] p-Wert	Log- rank p-Wert ^d
Jegliche UE							
1. Datenschnitt (12.06.2017)							
D-VMP	53/346 (15,3 %)	NA [NA; NA]	1,48 [0,94; 2,31] p=0,1087	1,39 [0,95; 2,03] p=0,0862	4,30 % [-0,60 %; 9,20 %] p=0,0876	1,18 [0,77; 1,80] p=0,4505	0,4498
VMP	39/354 (11,0 %)	NA [NA; NA]					
2. Datenschnitt (12.10.2017)							
D-VMP	53/346 (15,3 %)	NA [NA; NA]	1,48 [0,94; 2,31] p=0,1087	1,39 [0,95; 2,03] p=0,0862	4,30 % [-0,60 %; 9,20 %] p=0,0876	1,18 [0,77; 1,80] p=0,4515	0,4508
VMP	39/354 (11,0 %)	NA [NA; NA]					
3. Datenschnitt (12.06.2018)							
D-VMP	59/346 (17,1 %)	NA [NA; NA]	1,63 [1,05; 2,52] p=0,0352	1,51 [1,04; 2,18] p=0,0270	5,70 % [0,60 %; 10,80 %] p=0,0275	1,15 [0,75; 1,75] p=0,5208	0,5192
VMP	40/354 (11,3 %)	NA [NA; NA]					
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)							
1. Datenschnitt (12.06.2017)							
D-VMP	9/346 (2,6 %)	NA [NA; NA]	1,53 [0,54; 4,36] p=0,5865	1,51 [0,55; 4,16] p=0,4200	0,90 % [-1,30 %; 3,00 %] p=0,4197	1,24 [0,43; 3,60] p=0,6922	0,6917
VMP	6/354 (1,7 %)	NA [NA; NA]					
2. Datenschnitt (12.10.2017)							
D-VMP	9/346 (2,6 %)	NA [NA; NA]	1,53 [0,54; 4,36] p=0,5865	1,51 [0,55; 4,16] p=0,4200	0,90 % [-1,30 %; 3,00 %] p=0,4197	1,24 [0,43; 3,60] p=0,6922	0,6917
VMP	6/354 (1,7 %)	NA [NA; NA]					
3. Datenschnitt (12.06.2018)							
D-VMP	9/346 (2,6 %)	NA [NA; NA]	1,53 [0,54; 4,36] p=0,5865	1,51 [0,55; 4,16] p=0,4200	0,90 % [-1,30 %; 3,00 %] p=0,4197	1,24 [0,43; 3,60] p=0,6922	0,6917
VMP	6/354 (1,7 %)	NA [NA; NA]					

ALCYONE	Patienten n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^b [95 %-KI] p-Wert	HR ^c [95 %-KI] p-Wert	Log- rank p-Wert ^d
Schwerwiegende UE							
1. Datenschnitt (12.06.2017)							
D-VMP	9/346 (2,6 %)	NA [NA; NA]	1,55 [0,54; 4,39] p=0,5745	1,52 [0,56; 4,16] p=0,4098	0,90 % [-1,20 %; 3,10 %] p=0,4114	1,25 [0,43; 3,62] p=0,6861	0,6855
VMP	6/354 (1,7 %)	NA [NA; NA]					
2. Datenschnitt (12.10.2017)							
D-VMP	9/346 (2,6 %)	NA [NA; NA]	1,55 [0,54; 4,39] p=0,5745	1,52 [0,56; 4,16] p=0,4098	0,90 % [-1,20 %; 3,10 %] p=0,4114	1,25 [0,43; 3,62] p=0,6861	0,6855
VMP	6/354 (1,7 %)	NA [NA; NA]					
3. Datenschnitt (12.06.2018)							
D-VMP	9/346 (2,6 %)	NA [NA; NA]	1,55 [0,54; 4,39] p=0,5745	1,52 [0,56; 4,16] p=0,4098	0,90 % [-1,20 %; 3,10 %] p=0,4114	1,25 [0,43; 3,62] p=0,6861	0,6855
VMP	6/354 (1,7 %)	NA [NA; NA]					
UE, die zum Therapieabbruch führen							
1. Datenschnitt (12.06.2017)							
D-VMP	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	1,03 [0,07; 16,15] p=1,0000	1,03 [0,07; 15,77] p=0,9805	0,00 % [-0,80 %; 0,80 %] p=0,9807	0,97 [0,06; 15,56] p=0,9836	0,9836
VMP	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]					
2. Datenschnitt (12.10.2017)							
D-VMP	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	1,03 [0,07; 16,15] p=1,0000	1,03 [0,07; 15,77] p=0,9805	0,00 % [-0,80 %; 0,80 %] p=0,9807	0,97 [0,06; 15,56] p=0,9836	0,9836
VMP	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]					
3. Datenschnitt (12.06.2018)							
D-VMP	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	1,03 [0,07; 16,15] p=1,0000	1,03 [0,07; 15,77] p=0,9805	0,00 % [-0,80 %; 0,80 %] p=0,9807	0,97 [0,06; 15,56] p=0,9836	0,9836
VMP	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]					
a: Analyse-Population: Safety-Population.							
b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).							
c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.							

ALCYONE	Patienten n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^b [95 %-KI] p-Wert	HR ^c [95 %-KI] p-Wert	Log- rank p-Wert ^d
d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).							
Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMQ: Standardisierte MedDRA Abfrage (standardised MedDRA Queries); UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison.							
Quelle: Studienbericht 54767414MMY3007, Tabelle TSFAE29 und Tabelle TSFAE30 (45); 120-Tage-Sicherheitsbericht 54767414MMY3007, Tabelle TSFAE29 (53); Janssen Zusatzanalysen (73).							

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse *Blutungen (als Standardisierte MedDRA Abfrage (Standardised MedDRA Queries; SMQ))* werden als *Jegliche unerwünschten Ereignisse* zum 1. Datenschnitt numerisch häufiger von den Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab berichtet. In der zeitadjustierten Analyse ist kein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen. Zum 2. und 3. Datenschnitt verändern sich die Ergebnisse dabei kaum oder gar nicht.

Als *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)* werden Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse *Blutungen (als SMQ)* zum 1. Datenschnitt numerisch häufiger von den Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab berichtet. In der zeitadjustierten Analyse ist kein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen. Zum 2. und 3. Datenschnitt verändern sich die Ergebnisse dabei nicht.

Als *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* werden Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse *Blutungen (als SMQ)* zum 1. Datenschnitt numerisch häufiger von den Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab berichtet. In der zeitadjustierten Analyse ist kein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen. Zum 2. und 3. Datenschnitt verändern sich die Ergebnisse dabei nicht.

Als *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* werden Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse *Blutungen (als SMQ)* zum 1. Datenschnitt gleich häufig von den Patienten beider Studienarme berichtet. In der zeitadjustierten Analyse ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen festzustellen. Zum 2. und 3. Datenschnitt verändern sich die Ergebnisse dabei nicht.

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den 1., 2. und 3. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Tumorlysesyndrom (als SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALCYONE	Patienten n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^b [95 %-KI] p-Wert	HR ^c [95 %-KI] p-Wert	Log- rank p-Wert ^d
Jegliche UE							
1. Datenschnitt (12.06.2017)							
D-VMP	2/346 (0,6 %)	NA [NA; NA]	1,03 [0,14; 7,43] p=1,0000	1,03 [0,15; 7,08] p=0,9767	0,00 % [-1,10 %; 1,10 %] p=0,9766	1,04 [0,15; 7,39] p=0,9679	0,9679
VMP	2/354 (0,6 %)	NA [NA; NA]					
2. Datenschnitt (12.10.2017)							
D-VMP	2/346 (0,6 %)	NA [NA; NA]	1,03 [0,14; 7,43] p=1,0000	1,03 [0,15; 7,08] p=0,9767	0,00 % [-1,10 %; 1,10 %] p=0,9766	1,04 [0,15; 7,39] p=0,9679	0,9679
VMP	2/354 (0,6 %)	NA [NA; NA]					
3. Datenschnitt (12.06.2018)							
D-VMP	2/346 (0,6 %)	NA [NA; NA]	1,03 [0,14; 7,43] p=1,0000	1,03 [0,15; 7,08] p=0,9767	0,00 % [-1,10 %; 1,10 %] p=0,9766	1,04 [0,15; 7,39] p=0,9679	0,9679
VMP	2/354 (0,6 %)	NA [NA; NA]					
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)							
1. Datenschnitt (12.06.2017)							
D-VMP	2/346 (0,6 %)	NA [NA; NA]	1,03 [0,14; 7,43] p=1,0000	1,03 [0,15; 7,08] p=0,9767	0,00 % [-1,10 %; 1,10 %] p=0,9766	1,04 [0,15; 7,39] p=0,9679	0,9679
VMP	2/354 (0,6 %)	NA [NA; NA]					
2. Datenschnitt (12.10.2017)							
D-VMP	2/346 (0,6 %)	NA [NA; NA]	1,03 [0,14; 7,43] p=1,0000	1,03 [0,15; 7,08] p=0,9767	0,00 % [-1,10 %; 1,10 %] p=0,9766	1,04 [0,15; 7,39] p=0,9679	0,9679
VMP	2/354 (0,6 %)	NA [NA; NA]					
3. Datenschnitt (12.06.2018)							
D-VMP	2/346 (0,6 %)	NA [NA; NA]	1,03 [0,14; 7,43] p=1,0000	1,03 [0,15; 7,08] p=0,9767	0,00 % [-1,10 %; 1,10 %] p=0,9766	1,04 [0,15; 7,39] p=0,9679	0,9679
VMP	2/354 (0,6 %)	NA [NA; NA]					

ALCYONE	Patienten n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^b [95 %-KI] p-Wert	HR ^c [95 %-KI] p-Wert	Log- rank p-Wert ^d
Schwerwiegende UE							
1. Datenschnitt (12.06.2017)							
D-VMP	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 17,02] p=1,0000	1,00 [0,07; 15,04] p=1,0000	0,00 % [-0,80 %; 0,80 %] p=1,0000	1,02 [0,06; 16,35] p=0,9875	0,9875
VMP	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]					
2. Datenschnitt (12.10.2017)							
D-VMP	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 17,02] p=1,0000	1,00 [0,07; 15,04] p=1,0000	0,00 % [-0,80 %; 0,80 %] p=1,0000	1,02 [0,06; 16,35] p=0,9875	0,9875
VMP	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]					
3. Datenschnitt (12.06.2018)							
D-VMP	1/346 (0,3 %)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 17,02] p=1,0000	1,00 [0,07; 15,04] p=1,0000	0,00 % [-0,80 %; 0,80 %] p=1,0000	1,02 [0,06; 16,35] p=0,9875	0,9875
VMP	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]					
UE, die zum Therapieabbruch führen							
1. Datenschnitt (12.06.2017)							
D-VMP	0/346 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA ^e	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3138	NA [NA; NA] NA	0,3173
VMP	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]					
2. Datenschnitt (12.10.2017)							
D-VMP	0/346 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA ^e	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3138	NA [NA; NA] NA	0,3173
VMP	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]					
3. Datenschnitt (12.06.2018)							
D-VMP	0/346 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA ^e	-0,30 % [-0,80 %; 0,30 %] p=0,3138	NA [NA; NA] NA	0,3173
VMP	1/354 (0,3 %)	NA [NA; NA]					
a: Analyse-Population: Safety-Population.							
b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).							
c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.							

ALCYONE	Patienten n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^b [95 %-KI] p-Wert	HR ^c [95 %-KI] p-Wert	Log- rank p-Wert ^d
d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). e: Nullzellenkorrektur: 1. Datenschnitt: OR=0,34 [0,01; 8,38]; 2. Datenschnitt: OR=0,34 [0,01; 8,38]; 3. Datenschnitt: OR=0,34 [0,01; 8,38]. Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison. Quelle: Studienbericht 54767414MMY3007, Tabelle 33 und Tabelle LSFAE08 (45); 120-Tage-Sicherheitsbericht 54767414MMY3007, Tabelle LSFAE08 (53); Janssen Zusatzanalysen (73).							

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse *Tumorlysesyndrom (als SMQ)* werden als *Jegliche unerwünschte Ereignisse* zum 1. Datenschnitt numerisch gleich häufig von den Patienten beider Therapiearme berichtet. In der zeitadjustierten Analyse ist kein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen. Zum 2. und 3. Datenschnitt verändern sich die Ergebnisse dabei nicht.

Als *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)* werden Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse *Tumorlysesyndrom (als SMQ)* zum 1. Datenschnitt numerisch gleich häufig von den Patienten beider Therapiearme berichtet. In der zeitadjustierten Analyse ist kein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen. Zum 2. und 3. Datenschnitt verändern sich die Ergebnisse dabei nicht.

Als *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* werden Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse *Tumorlysesyndrom (als SMQ)* zum 1. Datenschnitt numerisch gleich häufig von den Patienten beider Therapiearme berichtet. In der zeitadjustierten Analyse ist kein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen. Zum 2. und 3. Datenschnitt verändern sich die Ergebnisse dabei nicht.

Als *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* werden Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse *Tumorlysesyndrom (als SMQ)* zum 1. Datenschnitt von einem Patienten des Kontrollarmes berichtet, hingegen von keinem Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Zum 2. und 3. Datenschnitt verändern sich die Ergebnisse dabei nicht.

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den 1., 2. und 3. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Sekundärmalignome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALCYONE	Patienten n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^b [95 %-KI] p-Wert	HR ^c [95 %-KI] p-Wert	Log- rank p-Wert ^d
Jegliche UE							
1. Datenschnitt (12.06.2017)							
D-VMP	8/346 (2,3 %)	NA [NA; NA]	0,90 [0,34; 2,36] p=1,0000	0,90 [0,35; 2,31] p=0,8300	-0,20 % [-2,50 %; 2,00 %] p=0,8297	0,860 [0,33; 2,23] p=0,7574	0,7571
VMP	9/354 (2,5 %)	NA [NA; NA]					
2. Datenschnitt (12.10.2017)							
D-VMP	8/346 (2,3 %)	NA [NA; NA]	0,74 [0,29; 1,86] p=0,6800	0,74 [0,30; 1,83] p=0,5174	-0,80 % [-3,20 %; 1,60 %] p=0,5170	0,699 [0,28; 1,74] p=0,4416	0,4392
VMP	11/354 (3,1 %)	NA [NA; NA]					
3. Datenschnitt (12.06.2018)							
D-VMP	15/346 (4,3 %)	NA [NA; NA]	0,96 [0,47; 1,97] p=1,0000	0,96 [0,48; 1,92] p=0,9076	-0,20 % [-3,20 %; 2,90 %] p=0,9079	0,89 [0,44; 1,81] p=0,7527	0,7527
VMP	16/354 (4,5 %)	NA [NA; NA]					
a: Analyse-Population: Safety-Population.							
b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).							
c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.							
d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).							
Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison.							
Quelle: Studienbericht 54767414MMY3007, Tabelle 32 (45); 120-Tage-Sicherheitsbericht 54767414MMY3007, Tabelle TSFSPM01 (53); Janssen Zusatzanalysen (73).							

Die Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse *Sekundärmalignome* werden anders als die anderen unerwünschten Ereignisse nicht bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation bzw. bis zum Tag des Beginns der nachfolgenden Myelomtherapie, je nachdem, was früher eintritt, dokumentiert, sondern über die gesamte Studiendauer hinweg. Dabei wird lediglich das Eintreten des Ereignisses als solches unabhängig von dem Schweregrad nach CTCAE bestimmt. Auch eine Unterscheidung nach schwerwiegend/schwer wird hierbei nicht gemacht. Ebenso erfolgt keine Dokumentation darüber, ob infolge des Auftretens eines Sekundärmalignoms ein Therapieabbruch erfolgt. Daher werden hier nur die *Jeglichen unerwünschten Ereignisse* für die Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse *Sekundärmalignome* dargestellt. In beiden Therapiearmen treten *Sekundärmalignome* zu jedem Datenschnitt etwa vergleichbar häufig auf. Auch in den zeitadjustierten Analysen ist kein signifikanter Unterschied festzustellen.

Die zu den zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den 1., 2. und 3. Datenschnitt befinden sich in Anhang 4-G.

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.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (ALCYONE) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

4.3.1.3.2.1 Übersicht über die Subgruppen und Methodik der Subgruppenanalysen

Für die Studie ALCYONE werden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine Übersicht über Subgruppen ist der Tabelle 4-4 in Abschnitt 4.2.5.5.1 zu entnehmen. In diesem Abschnitt werden die in der Tabelle 4-4 aufgeführten Subgruppenanalysen dargestellt.

Die verwendete Methodik der Subgruppenanalysen ist dem Abschnitt 4.2.5.5.2 detailliert beschrieben. Die Subgruppenanalysen werden für alle Endpunkte für den jeweils aktuellsten Datenschnitt dargestellt. Die Subgruppenanalysen zu den jeweils weiteren verfügbaren Datenschnitten sind in den von Janssen durchgeführten Zusatzanalysen enthalten (73).

Des Weiteren ist zu beachten, dass der p-Wert des Interaktionsterms für alle Endpunkte bis auf die Gesamtansprechrate und die MRD-Negativität auf einem Cox Proportional Hazard-Modell basiert. Entsprechend wird bei der Bewertung der Ergebnisse in den Subgruppen für alle Endpunkte bis auf die Gesamtansprechrate und die MRD-Negativität nur das Hazard Ratio herangezogen.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind unter den Gesichtspunkten zu beurteilen, dass die Studien nicht auf die Subgruppenanalysen gepowert sind und dass aufgrund der Vielzahl der durchgeführten Interaktionstests das Auftreten signifikanter Werte zufällig erfolgen kann. Bei der Interpretation der Ergebnisse sind zudem die zum Teil kleinen Fallzahlen innerhalb der Subgruppen zu berücksichtigen.

4.3.1.3.2.2 Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von Subgruppenmerkmalen

In der Studie ALCYONE sind die Trennpunkte der ausgewerteten Subgruppen abhängig davon, ob sie für einen Wirksamkeits- oder einen Sicherheitsendpunkt angewendet werden (siehe Tabelle 4-4).

Für die post hoc definierte Subgruppe **EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“** werden die Subgruppenmerkmale sowohl auf die Wirksamkeits-, als auch auf Sicherheitsendpunkte sowie auch auf patientenberichtete Endpunkte angewendet.

Bei der Subgruppe **Alter** ist der Trennpunkt *<75 Jahre vs. ≥75 Jahre* für die Wirksamkeitsendpunkte festgelegt und ist ein Stratifizierungsmerkmal. Für die Sicherheitsendpunkte sind bei dieser Subgruppe die Trennpunkte *<65 Jahre vs. 65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre* festgelegt. Bei diesen Trennpunkten wird berücksichtigt, dass auch Patienten <65 Jahren aufgrund von Komorbiditäten als nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet eingestuft und in die Studie eingeschlossen werden.

Bei der Subgruppe **Baseline-Kreatinin-Clearance** ist der Trennpunkt *>60 ml/min vs. ≤60 ml/min* für die Wirksamkeitsendpunkte festgelegt. Für die Sicherheitsendpunkte sind bei dieser Subgruppe die Trennpunkte *<30 ml/min vs. 30 bis <60 ml/min vs. 60 bis <90 ml/min vs. ≥90 ml/min* festgelegt. Bei beiden Subgruppen entsprechen die Trennpunkte den gebräuchlichen Einteilungen im Anwendungsgebiet und ergeben sich aus der Definition der Einschränkungen für die Nierenfunktion (75).

Bei der Subgruppe **Baseline-Leberfunktion** ist der Trennpunkt *normal vs. beeinträchtigt* für die Wirksamkeits- und die Sicherheitsendpunkte festgelegt. Der Trennpunkt entspricht der gebräuchlichen Einteilung im Anwendungsgebiet.

Bei der Subgruppe **Region** ist der Trennpunkt *Europa vs. Andere* für die Wirksamkeits- und die Sicherheitsendpunkte festgelegt und ist ein Stratifizierungsmerkmal. Die Trennpunkte entsprechen gebräuchlichen geografischen Abgrenzungen.

Bei der Subgruppe **ISS** sind die Trennpunkte *ISS I vs. ISS II vs. ISS III* für die Wirksamkeitsendpunkte festgelegt und sind ein Stratifizierungsmerkmal. Die Trennpunkte entsprechen der gebräuchlichen Einteilung im Anwendungsgebiet (24).

Bei der Subgruppe **MM-Typ** ist der Trennpunkt *IgG vs. Nicht-IgG* für die Wirksamkeitsendpunkte festgelegt. Der Trennpunkt entspricht der gebräuchlichen Einteilung im Anwendungsgebiet. Sie ergibt sich aus der Häufigkeitsverteilung der Myelom-Isotypen. IgG ist mit ca. 52 % die mit Abstands häufigste Form des Multiplen Myeloms (76).

Bei der Subgruppe **Zytogenetisches Risiko** ist der Trennpunkt *Hochrisiko vs. Standardrisiko* für die Wirksamkeitsendpunkte festgelegt. Der Trennpunkt entspricht der gebräuchlichen Einteilung im Anwendungsgebiet (24).

Bei der Subgruppe **ECOG-PS** ist der Trennpunkt *0 vs. ≥ 1* für die Wirksamkeitsendpunkte festgelegt. Der Trennpunkt entspricht der gebräuchlichen Einteilung im Anwendungsgebiet. Ein ECOG-PS von 0 hat keinerlei negativen Einfluss auf die tägliche Aktivität, während bei einem ECOG-PS erste krankheitsbedingte Einschränkungen auftreten.

Die Subgruppe **EMA-Definition „ASCT Nichteignung“** ist post hoc definiert. Die Operationalisierung richtet sich nach den von der EMA festgelegten Kriterien für die Nichteignung für eine ASCT und umfasst a) Patienten <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, b) Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2 oder c) Patienten ≥ 70 Jahre unabhängig von Komorbiditäten und ECOG-PS (46). Die Ergebnisse in dieser Gruppe werden den Ergebnissen der Patienten gegenüber gestellt, die diese Kriterien nicht erfüllen (Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS 0 oder 1). Für diese Subgruppe wird im Weiteren für die Trennpunkte die Bezeichnung *EMA-Population vs. Nicht EMA-Population* verwendet.

4.3.1.3.2.3 Begründung für die Nicht-Durchführung von Meta-Analysen

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (ALCYONE) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen zu den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu den Endpunkten Gesamtüberleben, PFS, Zeit bis zur Krankheitsprogression, Gesamtansprechrate, Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens, MRD-Negativität und Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie sind im Folgenden dargestellt.

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

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte Gesamtüberleben, PFS, Zeit bis zur Krankheitsprogression, Gesamtansprechrate, Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens, MRD-Negativität und Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

Endpunkt Subgruppe	Mortalität	Morbidität								
	Gesamtüber- leben ^{a, b, i}	PFS ^{a, b, i}	Zeit bis zur Krankheits- pro- gression ^{a, b, i}	ORR ^{a, b, j}	Zeit bis zum ersten Anspre- chen ^{a, b, i}	Dauer des Anspre- chens ^{b, c, i}	MRD-Negativität ^{a, d, j}			Zeit bis zur nachfolgen- den Myelom- therapie ^{a, b, i}
							10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,6940	0,3345	0,2269	0,4439	0,5571	0,4410	0,5651	0,7136	0,5741	0,3816
Alter (2 Kat.) (<75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	0,0308	0,4726	0,4462	0,5715	0,8956	0,4518	0,9499	0,7618	0,9016	0,7099
Ethnie (weiß vs. andere)	0,6656	0,1509	0,1099	0,7045	0,2996	0,2654	0,1004	0,4609	1,0000	0,0388
Region (Europa vs. andere)	0,3570	0,0502	0,0263	0,6046	0,6447	0,0915	0,6472	0,7616	1,0000	0,0012
Nierenfunktion (2 Kat.) (>60 ml/min vs. ≤ 60 ml/min)	0,9922	0,8457	0,5911	0,5745	0,5747	0,7565	0,5390	0,8523	0,4564	0,8946
Leberfunktion (normal vs. vermindert ^e)	0,5325	0,8552	0,8862	0,8420	0,5857	0,8920	0,4988	0,6083	0,2683	0,8767
ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	0,9279	0,9776	0,9963	0,7927	0,9079	0,8327	0,1778	0,3931	0,2424	0,9288
Myelomtyp (IgG vs. kein IgG)	0,8341	0,1468	0,0819	0,9421	0,1003	0,0887	0,6133	0,8498	NA	0,4377
Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^f vs. Standardrisiko)	0,1203	0,0044	0,0024	0,9029	0,4463	0,0045	0,1680	0,9385	0,6249	0,0643
ECOG-PS (0 vs. 1-2)	0,2984	0,7194	0,9793	0,5482	0,5105	0,6546	0,2278	0,7101	0,4396	0,6163

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

Endpunkt Subgruppe	Mortalität	Morbidität								
	Gesamtüberleben ^{a, b, i}	PFS ^{a, b, i}	Zeit bis zur Krankheitsprogression ^{a, b, i}	ORR ^{a, b, j}	Zeit bis zum ersten Ansprechen ^{a, b, i}	Dauer des Ansprechens ^{b, c, i}	MRD-Negativität ^{a, d, j}			Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie ^{a, b, i}
							10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	
EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (EMA-Population ^g vs. Nicht EMA-Population ^h)	0,3663	0,0403	0,1819	0,1439	0,0193	0,3070	0,2129	0,3579	0,6197	0,1484

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: 3. Datenschnitt (12.06.2018).

c: Analyse-Population: Population mit bewertbarem Ansprechen ≥PR.

d: 1. Datenschnitt (12.06.2017).

e: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin ≤ULN und AST >ULN oder ULN<Gesamtbilirubin ≤1,5xULN), moderat (1,5xULN<Gesamtbilirubin≤3xULN), schwer (Gesamtbilirubin >3xULN).

f: Zur Hochrisikogruppe zählen Patienten mit einer zytogenetischen Anomalität (del17p, t(4;14), t(14;16)) zu Baseline.

g: Patienten <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2, ≥70 Jahre.

h: Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS 0 oder 1.

i: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt.

j: Logistische Regression mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe. Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt.

Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EMA: European Medicines Agency; IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; Kat.: Kategorien; min: Minute; ml: Milliliter; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); NA: nicht abschätzbar; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); ULN: Oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); vs.: versus.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73).

Im Weiteren werden für alle Subgruppen, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $<0,05$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Subgruppenanalyse zu Mortalität – Gesamtüberleben

Tabelle 4-87: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p<0,05$; Endpunkt Gesamtüberleben

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert ^b	Log-rank p-Wert ^c
3. Datenschnitt (12.06.2018)						
Alter (2 Kat.)						
<75 Jahre	34/246 (13,8 %)	NA [NA; NA]	61/249 (24,5 %)	NA [NA; NA]	0,52 [0,34; 0,79] p=0,0023	0,0019
≥75 Jahre	25/104 (24,0 %)	NA [NA; NA]	22/107 (20,6 %)	NA [NA; NA]	1,14 [0,64; 2,03] p=0,6505	0,6495
a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison; vs.: versus. Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73).						

Zusammenfassung für den Endpunkt Gesamtüberleben

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* ergibt sich infolge eines p-Wertes für den Interaktionsterm von $p<0,05$ ein Beleg für eine Interaktion für die Subgruppenanalyse nach *Alter (2 Kat.)* ($p=0,0308$). Für die übrigen Subgruppenanalysen finden sich keine Belege für eine statistisch signifikante Interaktion.

Es zeigt sich in der Subgruppenanalyse nach *Alter (2 Kat.)* für Patienten mit einem *Alter <75 Jahren* ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,52; 95 %-KI: [0,34; 0,79]; $p=0,0023$). Dieses Ergebnis ist gleichgerichtet zum ebenfalls statistisch signifikanten Ergebnis in der Gesamtpopulation. Für Patienten mit einem *Alter ≥75 Jahre* ergibt sich kein Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,14; 95 %-KI: [0,64; 2,03]; $p=0,6505$).

Subgruppenanalyse zu Morbidität – Progressionsfreies ÜberlebenTabelle 4-88: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt PFS

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert ^b	Log-rank p-Wert ^c
3. Datenschnitt (12.06.2018)						
Zytogenetisches Risiko						
Hochrisiko ^d	37/53 (69,8 %)	19,22 [15,70; 21,16]	32/45 (71,1 %)	17,97 [13,37; 21,26]	0,76 [0,44; 1,33] p=0,3422	0,3410
Standardrisiko	80/261 (30,7 %)	NA [NA; NA]	158/257 (61,5 %)	18,89 [16,79; 19,94]	0,35 [0,26; 0,45] p<0,0001	<0,0001
EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“						
EMA-Population ^e	111/273 (40,7 %)	NA [30,88; NA]	164/270 (60,7 %)	19,29 [17,51; 20,80]	0,49 [0,39; 0,63] p<0,0001	<0,0001
Nicht EMA-Population ^f	23/77 (29,9 %)	NA [NA; NA]	59/86 (68,6 %)	18,96 [15,21; 22,44]	0,27 [0,16; 0,44] p<0,0001	<0,0001
a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). d: Zur Hochrisikogruppe zählen Patienten mit einer zytogenetischen Anomalität (del17p, t(4;14), t(14;16)) zu Baseline. e: Patienten <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2, ≥70 Jahre. f: Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS 0 oder 1. Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EMA: European Medicines Agency; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison; vs.: versus. Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73).						

Zusammenfassung für den Endpunkt PFS

Für den Endpunkt *PFS* ergibt sich infolge eines p-Wertes für den Interaktionsterm von $p < 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion für die Subgruppenanalyse nach *Zytogenetischem Risiko* ($p=0,0044$) und *EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“* ($p=0,0403$). Für die übrigen Subgruppenanalysen finden sich keine Belege für eine statistisch signifikante Interaktion.

Die Subgruppenanalysen nach *Zytogenetischem Risiko* und nach *EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“* mit Beleg für eine statistisch signifikante Interaktion weisen jeweils einen zu der Analyse der Gesamtpopulation gleichgerichteten Effekt auf.

Es zeigt sich für Patienten mit einem *Zytogenetischen Risiko Hochrisiko* ein numerischer Vorteil zugunsten der Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,76; 95 %-KI: [0,44; 1,33]; p=0,3422). Für Patienten mit einem *Zytogenetischen Risiko Standardrisiko* zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,35; 95 %-KI: [0,26; 0,45]; p<0,0001).

Es zeigt sich für Patienten mit *EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population* ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,49; 95 %-KI: 0,39; 0,63]; p<0,0001). Für Patienten mit *EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ Nicht EMA-Population* zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,27; 95 %-KI: [0,16; 0,44]; p<0,0001).

Subgruppenanalyse zu Morbidität – Zeit bis zur Krankheitsprogression

Tabelle 4-89: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt Zeit bis zur Krankheitsprogression

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert ^b	Log-rank p-Wert ^c
3. Datenschnitt (12.06.2018)						
Region						
Europa	92/289 (31,8 %)	NA [NA; NA]	167/295 (56,6 %)	19,88 [18,30; 22,37]	0,42 [0,32; 0,54] p<0,0001	<0,0001
Andere	12/61 (19,7 %)	NA [NA; NA]	28/61 (45,9 %)	19,35 [16,10; 25,36]	0,18 [0,09; 0,37] p<0,0001	<0,0001
Zytogenetisches Risiko						
Hochrisiko ^d	30/53 (56,6 %)	20,89 [16,79; 26,35]	27/45 (60,0 %)	18,14 [13,67; 23,06]	0,72 [0,39; 1,33] p=0,2881	0,2863
Standardrisiko	60/261 (23,0 %)	NA [NA; NA]	140/257 (54,5 %)	19,61 [17,58; 20,96]	0,28 [0,20; 0,38] p<0,0001	<0,0001
a: Analyse-Population: ITT-Population.						
b: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.						

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).

d: Zur Hochrisikogruppe zählen Patienten mit einer zytogenetischen Anomalität (del17p, t(4;14), t(14;16)) zu Baseline.

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison; vs.: versus.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73).

Zusammenfassung für den Endpunkt Zeit bis zur Krankheitsprogression

Für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* ergibt sich infolge eines p-Wertes für den Interaktionsterm von $p < 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion für die Subgruppenanalyse nach *Region* ($p = 0,0263$) und *Zytogenetischem Risiko* ($p = 0,0024$). Für die übrigen Subgruppenanalysen finden sich keine Belege für eine statistisch signifikante Interaktion.

Die Subgruppenanalysen nach *Region* und nach *Zytogenetischem Risiko* weisen jeweils einen zu der Analyse der Gesamtpopulation gleichgerichteten Effekt auf.

Es zeigt sich für Patienten aus der *Region Europa* ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,42; 95 %-KI: [0,32; 0,54]; $p < 0,0001$). Für Patienten aus der *Region Andere* zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,18; 95 %-KI: [0,09; 0,37]; $p < 0,0001$).

Es zeigt sich für Patienten mit einem *Zytogenetischen Risiko Hochrisiko* ein numerischer Vorteil zugunsten der Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,72; 95 %-KI: [0,39; 1,33]; $p = 0,2881$). Für Patienten mit einem *Zytogenetischen Risiko Standardrisiko* zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,28; 95 %-KI: [0,20; 0,38]; $p < 0,0001$).

Subgruppenanalyse zu Morbidität – Zeit bis zum ersten Ansprechen

Tabelle 4-90: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Zeit bis zum ersten Ansprechen

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert ^b	Log-rank p-Wert ^c
3. Datenschnitt (12.06.2018)						
EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“						
EMA-Population ^d	245/273 (89,7 %)	0,82 [0,79; 0,85]	201/270 (74,4 %)	1,41 [0,89; 1,45]	1,57 [1,30; 1,91] p<0,0001	<0,0001
Nicht EMA-Population ^e	73/77 (94,8 %)	0,82 [0,76; 0,82]	62/86 (72,1 %)	1,74 [1,41; 2,37]	2,94 [2,02; 4,28] p<0,0001	<0,0001
a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). d: Patienten <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2, ≥70 Jahre. e: Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS 0 oder 1. Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EMA: European Medicines Agency; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); Kat.: Kategorien; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison; vs.: versus. Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73).						

Zusammenfassung für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Ansprechen

Für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* ergibt sich infolge eines p-Wertes für den Interaktionsterm von $p < 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion für die Subgruppenanalyse nach *EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“* ($p = 0,0193$). Für die übrigen Subgruppenanalysen finden sich keine Belege für eine statistisch signifikante Interaktion.

Die Subgruppenanalyse nach *EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“* weist einen zu der Analyse der Gesamtpopulation gleichgerichteten Effekt auf.

Es zeigt sich für Patienten mit *EMA-Definition* „ASCT-Nichteignung“ *EMA-Population* ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=1,57; 95 %-KI: [1,30; 1,91]; $p<0,0001$). Für Patienten mit *EMA-Definition* „ASCT-Nichteignung“ *Nicht EMA-Population* zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=2,94; 95 %-KI: [2,02; 4,28]; $p<0,0001$).

Subgruppenanalyse zu Morbidität – Dauer des Ansprechens

Tabelle 4-91: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p<0,05$; Endpunkt Dauer des Ansprechens

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert ^b	Log-rank p-Wert ^c
3. Datenschnitt (12.06.2018)						
Zytogenetisches Risiko						
Hochrisiko ^d	30/49 (61,2 %)	20,14 [15,67; 25,56]	19/33 (57,6 %)	18,50 [13,83; 24,48]	0,97 [0,49; 1,92] $p=0,9249$	0,9251
Standardrisiko	53/238 (22,3 %)	NA [NA; NA]	97/184 (52,7 %)	22,44 [17,94; 27,63]	0,32 [0,23; 0,45] $p<0,0001$	<0,0001
a: Analyse-Population: Population mit bewertbarem Ansprechen $\geq$PR. b: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. $\geq$75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. $\geq$75 Jahre). d: Zur Hochrisikogruppe zählen Patienten mit einer zytogenetischen Anomalität (del17p, t(4;14), t(14;16)) zu Baseline. Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison; vs.: versus. Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73).						

Zusammenfassung für den Endpunkt Dauer des Ansprechens

Für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* ergibt sich infolge eines p-Wertes für den Interaktionsterm von $p<0,05$ ein Beleg für eine Interaktion für die Subgruppenanalyse nach *Zytogenetischem Risiko* ($p=0,0045$). Für die übrigen Subgruppenanalysen finden sich keine Belege für eine statistisch signifikante Interaktion.

Die Subgruppenanalyse nach *Zytogenetischem Risiko* weist einen zum Ergebnis der Gesamtpopulation gleichgerichteten Effekt auf.

Es zeigt sich für Patienten mit einem *Zytogenetischen Risiko Hochrisiko* ein numerischer Vorteil zugunsten der Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,97; 95 %-KI: [0,49; 1,92]; p=0,9249). Für Patienten mit einem *Zytogenetischen Risiko Standardrisiko* zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,32; 95 %-KI: [0,23; 0,45]; p<0,0001).

Subgruppenanalyse zu Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

Tabelle 4-92: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05; Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP	
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert ^b	Log-rank p-Wert ^c
3. Datenschnitt (12.06.2018)						
Ethnie						
Weiß	77/297 (25,9 %)	NA [NA; NA]	140/304 (46,1 %)	27,43 [24,18; 32,16]	0,46 [0,35; 0,62] p<0,0001	<0,0001
Andere	13/53 (24,5 %)	NA [NA; NA]	31/52 (59,6 %)	21,22 [15,15; 25,40]	0,19 [0,09; 0,40] p<0,0001	<0,0001
Region						
Europa	80/289 (27,7 %)	NA [NA; NA]	136/295 (46,1 %)	28,32 [24,18; 32,16]	0,51 [0,39; 0,68] p<0,0001	<0,0001
Andere	10/61 (16,4 %)	NA [NA; NA]	35/61 (57,4 %)	21,36 [15,41; 25,40]	0,16 [0,08; 0,32] p<0,0001	<0,0001
a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison; vs.: versus. Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73).						

Zusammenfassung für den Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

Für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* ergibt sich infolge eines p-Wertes für den Interaktionsterm von $p < 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion für die Subgruppenanalyse nach *Ethnie* ($p = 0,0388$) und *Region* ($p = 0,0012$). Für die übrigen Subgruppenanalysen finden sich keine Belege für eine statistisch signifikante Interaktion.

Die Subgruppenanalysen nach *Ethnie* und *Region* weisen jeweils einen zu der Analyse der Gesamtpopulation gleichgerichteten Effekt auf.

Es zeigt sich für Patienten der *Ethnie Weiß* ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,46; 95 %-KI: [0,35; 0,62]; $p < 0,0001$). Für Patienten der *Ethnie Andere* zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,19; 95 %-KI: [0,09; 0,40]; $p < 0,0001$).

Es zeigt sich für Patienten der *Region Europa* ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,51; 95 %-KI: [0,39; 0,68]; $p < 0,0001$). Für Patienten der *Region Andere* zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,16; 95 %-KI: [0,08; 0,32]; $p < 0,0001$).

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalyse zu Morbidität – EQ-5D VAS

Die Ergebnisse der Interaktionstests für die visuelle Analogskala des EQ-5D sind im Folgenden dargestellt. Es werden sowohl Interaktionstests für eine Verbesserung als auch für eine Verschlechterung um jeweils eine MCID von ≥ 7 und ≥ 10 Punkte aufgeführt.

Tabelle 4-93: Ergebnisse der Interaktionstests der EQ-5D VAS

Endpunkt Subgruppe	Morbidität ^{a, b, g}			
	Verbesserung in EQ-5D VAS (MCID ≥ 7)	Verbesserung in EQ-5D VAS (MCID ≥ 10)	Verschlechterung in EQ-5D VAS (MCID ≥ 7)	Verschlechterung in EQ-5D VAS (MCID ≥ 10)
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,6496	0,6463	0,6226	0,9813
Alter (2 Kat.) (<75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	0,4746	0,1958	0,9292	0,8564
Ethnie (weiß vs. andere)	0,2011	0,2192	0,5162	0,9667
Region (Europa vs. andere)	0,2832	0,3790	0,9831	0,5262
Nierenfunktion (2 Kat.) (>60 ml/min vs. ≤ 60 ml/min)	0,7545	0,7522	0,6525	0,5528

Endpunkt Subgruppe	Morbidität ^{a, b, g}			
	Verbesserung in EQ-5D VAS (MCID ≥7)	Verbesserung in EQ-5D VAS (MCID ≥10)	Verschlech- terung in EQ-5D VAS (MCID ≥7)	Verschlech- terung in EQ-5D VAS (MCID ≥10)
Leberfunktion (normal vs. vermindert ^c)	0,0093	0,1298	0,0405	0,0371
ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	0,5940	0,4769	0,0793	0,0290
Myelomtyp (IgG vs. kein IgG)	0,5302	0,2285	0,2041	0,3563
Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^d vs. Standardrisiko)	0,7249	0,8396	0,2171	0,3534
ECOG-PS (0 vs. 1-2)	0,4306	0,3243	0,9406	0,8274
EMA-Definition „ASCT- Nichteignung“ (EMA-Population ^e vs. Nicht EMA-Population ^f)	0,6200	0,3406	0,9842	0,9550
a: Analyse-Population: ITT-Population. b: 3. Datenschnitt (12.06.2018). c: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin ≤ULN und AST >ULN oder ULN<Gesamtbilirubin ≤1,5xULN), moderat (1,5xULN<Gesamtbilirubin≤3xULN), schwer (Gesamtbilirubin >3xULN). d: Zur Hochrisikogruppe zählen Patienten mit einer zytogenetischen Anomalität (del17p, t(4;14), t(14;16)) zu Baseline. e: Patienten <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2, ≥70 Jahre. f: Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS 0 oder 1. g: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt. Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EMA: European Medicines Agency; IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; Kat.: Kategorien; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); min: Minute; ml: Milliliter; ULN: Oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); VAS: Visuelle Analogskala; vs.: versus. Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73).				

Im Weiteren werden für alle Subgruppen, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (p-Wert der Interaktionstests <0,05), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Subgruppenanalyse zu Morbidität – EQ-5D VAS – Verbesserung um eine MCID ≥7 und 10 Punkte

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

Tabelle 4-94: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt Verbesserung der EQ-5D VAS um eine MCID ≥ 7 und 10 Punkte

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log- rank p-Wert ^d
3. Datenschnitt (12.06.2018)									
Verbesserung MCID ≥ 7 Punkte									
Leberfunktion									
Normal	192/301 (63,8 %)	4,86 [3,12; 5,75]	181/303 (59,7 %)	5,91 [5,49; 6,96]	1,18 [0,85; 1,64] p=0,3762	1,06 [0,94; 1,21] p=0,3330	3,80 % [-3,90 %; 11,60 %] p=0,3319	1,05 [0,85; 1,30] p=0,6331	0,6233
Vermindert ^e	30/46 (65,2 %)	2,92 [2,86; 5,55]	21/52 (40,4 %)	8,35 [5,55; 18,30]	2,58 [1,08; 6,18] p=0,0545	1,49 [1,03; 2,16] p=0,0336	21,60 % [2,30 %; 40,80 %] p=0,0281	2,52 [1,28; 4,95] p=0,0073	0,0039
a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre). c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre). e: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin $\leq$ULN und AST >ULN oder ULN<Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times$ULN), moderat ($1,5 \times$ULN<Gesamtbilirubin $\leq 3 \times$ULN), schwer (Gesamtbilirubin >$3 \times$ULN). Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison; ULN: Oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); vs.: versus. Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73).									

Zusammenfassung für den Endpunkt Verbesserung der EQ-5D VAS um eine MCID ≥ 7 und 10 Punkten

Für den Endpunkt *Verbesserung der EQ-5D VAS* um eine MCID von ≥ 7 und 10 Punkten ergibt sich infolge eines p-Wertes für den Interaktionsterm von $p < 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion für die Subgruppenanalyse nach *Leberfunktion* ($p = 0,0093$) bei einer MCID von ≥ 7 Punkten. Für die übrigen Subgruppenanalysen finden sich keine Belege für eine statistisch signifikante Interaktion.

Die Subgruppenanalyse nach *Leberfunktion* weist einen zum Ergebnis der Gesamtpopulation gleichgerichteten Effekt auf.

Es zeigt sich für Patienten mit einer *Leberfunktion Normal* kein Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,05; 95 %-KI: [0,85; 1,30]; $p = 0,6331$). Für Patienten mit einer *Leberfunktion Vermindert* zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=2,52; 95 %-KI: [1,28; 4,95]; $p = 0,0073$).

Subgruppenanalyse zu Morbidität – EQ-5D VAS – Verschlechterung um eine MCID ≥ 7 und 10 PunkteTabelle 4-95: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt Verschlechterung der EQ-5D VAS um MCID ≥ 7 und ≥ 10 Punkte

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log- rank p-Wert ^d
3. Datenschnitt (12.06.2018)									
Verschlechterung MCID ≥ 7 Punkte									
Leberfunktion									
Normal	99/301 (32,9 %)	NA [27,17; NA]	99/303 (32,7 %)	25,43 [21,95; NA]	1,03 [0,73; 1,45] p=0,9332	1,02 [0,81; 1,28] p=0,8639	0,60 % [-6,80 %; 8,10 %] p=0,8641	0,87 [0,66; 1,15] p=0,3343	0,3331
Vermindert ^e	11/46 (23,9 %)	NA [28,06; NA]	19/52 (36,5 %)	9,27 [4,43; NA]	0,56 [0,22; 1,44] p=0,3396	0,68 [0,35; 1,31] p=0,2384	-11,20 % [-29,20 %; 6,80 %] p=0,2221	0,33 [0,14; 0,81] p=0,0159	0,0117
Verschlechterung MCID ≥ 10 Punkte									
Leberfunktion									
Normal	89/301 (29,6 %)	NA [30,19; NA]	89/303 (29,4 %)	NA [24,61; NA]	1,03 [0,73; 1,47] p=0,9305	1,02 [0,80; 1,30] p=0,8590	0,70 % [-6,60 %; 7,90 %] p=0,8600	0,87 [0,65; 1,18] p=0,3709	0,3698
Vermindert ^e	11/46 (23,9 %)	NA [28,06; NA]	19/52 (36,5 %)	9,27 [4,43; NA]	0,56 [0,22; 1,44] p=0,3396	0,68 [0,35; 1,31] p=0,2384	-11,20 % [-29,20 %; 6,80 %] p=0,2221	0,33 [0,13; 0,81] p=0,0153	0,0111
ISS-Stadium									
Stadium I	32/69 (46,4 %)	22,57 [11,11; NA]	29/67 (43,3 %)	21,88 [6,96; NA]	1,13 [0,57; 2,26] p=0,8541	1,07 [0,73; 1,57] p=0,7198	3,10 % [-13,80 %; 20,00 %] p=0,7194	0,91 [0,54; 1,52] p=0,7090	0,7076

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

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log- rank p-Wert ^d
Stadium II	42/139 (30,2 %)	NA [30,19; NA]	41/160 (25,6 %)	NA [24,61; NA]	1,38 [0,82; 2,31] p=0,2716	1,27 [0,86; 1,87] p=0,2188	6,40 % [-3,90 %; 16,70 %] p=0,2217	1,13 [0,72; 1,78] p=0,5874	0,5852
Stadium III	27/142 (19,0 %)	NA [NA; NA]	38/129 (29,5 %)	NA [11,07; NA]	0,57 [0,32; 1,01] p=0,0723	0,65 [0,42; 1,01] p=0,0528	-10,20 % [-20,50 %; 0,10 %] p=0,0521	0,44 [0,27; 0,73] p=0,0015	0,0011

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).

c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an.

d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).

e: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin ≤ULN und AST >ULN oder ULN<Gesamtbilirubin ≤1,5xULN), moderat (1,5xULN<Gesamtbilirubin≤3xULN), schwer (Gesamtbilirubin >3xULN).

Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison; ULN: Oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); vs.: versus.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73).

Zusammenfassung für den Endpunkt Verschlechterung der EQ-5D VAS um eine MCID ≥ 7 und 10 Punkten

Für den Endpunkt *Verschlechterung der EQ-5D VAS* um eine MCID von ≥ 7 und 10 Punkten ergibt sich infolge eines p-Wertes für den Interaktionsterm von $p < 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion für die Subgruppenanalyse nach *Leberfunktion* ($p = 0,0405$ bei einer MCID von ≥ 7 Punkten bzw. $p = 0,0371$ bei einer MCID von ≥ 10 Punkten) und nach *ISS-Stadium* ($p = 0,0290$) bei einer MCID von ≥ 10 Punkten. Für die übrigen Subgruppenanalysen finden sich keine Belege für eine statistisch signifikante Interaktion.

Bei einer Verschlechterung um eine MCID von ≥ 7 Punkten zeigt sich für Patienten mit einer *Leberfunktion Normal* ein numerischer Vorteil zugunsten der Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,87; 95 %-KI: [0,66; 1,15]; $p = 0,3343$). Für Patienten mit einer *Leberfunktion Vermindert* zeigt sich bei einer Verschlechterung um eine MCID von ≥ 7 Punkten ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,33; 95 %-KI: [0,14; 0,81]; $p = 0,0159$). Die Subgruppenanalyse weist einen zum Ergebnis der Gesamtpopulation gleichgerichteten Effekt auf.

Bei einer Verschlechterung um eine MCID von ≥ 10 Punkten zeigt sich für Patienten mit einer *Leberfunktion Normal* ein numerischer Vorteil zugunsten der Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,87; 95 %-KI: [0,65; 1,18]; $p = 0,3709$). Für Patienten mit einer *Leberfunktion Vermindert* zeigt sich bei einer Verschlechterung um eine MCID von ≥ 10 Punkten ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,33; 95 %-KI: [0,13; 0,81]; $p = 0,0153$). Die Subgruppenanalyse weist einen zum Ergebnis der Gesamtpopulation gleichgerichteten Effekt auf.

Bei einer Verschlechterung um eine MCID von ≥ 10 Punkten zeigt sich für Patienten im *ISS-Stadium I* und *ISS-Stadium II* kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,91; 95 %-KI: [0,54; 1,52]; $p = 0,7090$ bzw. HR=1,13; 95 %-KI: [0,72; 1,78]; $p = 0,5874$). Für Patienten im *ISS-Stadium III* zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,44; 95 %-KI: [0,27; 0,73]; $p = 0,0015$), was einen zum Ergebnis der Gesamtpopulation gleichgerichteten Effekt darstellt.

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalyse zu Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Die Ergebnisse der Interaktionstests für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sind im Folgenden dargestellt. Es werden sowohl Interaktionstests für eine Verbesserung als auch für eine Verschlechterung um eine MCID ≥ 10 Punkte aufgeführt.

Im Weiteren werden für alle Subgruppen, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $< 0,05$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

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

Subgruppenanalyse zu Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verbesserung um MCID ≥ 10 PunkteTabelle 4-96: Ergebnisse der Interaktionstests des EORTC QLQ-C30 für eine Verbesserung der Symptomskalen um eine MCID ≥ 10 Punkte

Endpunkt Subgruppe	Morbidität ^{a, b, g}								
	Verbesserung in EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (MCID ≥ 10)								
	Schmerz	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Dyspnoe	Insomnie	Appetitlosigkeit	Obstipation	Diarrhoe	Finanzielle Schwierigkeiten
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,2988	0,0466	0,3383	0,6207	0,3506	0,8604	0,6116	0,2168	0,4325
Alter (2 Kat.) (<75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	0,0707	0,5244	0,3640	0,2887	0,0722	0,0532	0,4889	0,1818	0,0140
Ethnie (weiß vs. andere)	0,7001	0,6415	0,6464	0,8660	0,3824	0,8550	0,7901	0,7281	0,3500
Region (Europa vs. andere)	0,7656	0,4817	0,5851	0,8642	0,5683	0,7287	0,9289	0,3143	0,1432
Nierenfunktion (2 Kat.) (>60 ml/min vs. ≤ 60 ml/min)	0,0725	0,8189	0,8494	0,3107	0,7783	0,1608	0,8946	0,4954	0,6963
Leberfunktion (normal vs. vermindert ^c)	0,1035	0,2668	0,7264	0,6328	0,2856	0,6835	0,3507	0,2587	0,8563
ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	0,0749	0,2019	0,0233	0,2523	0,2027	0,8314	0,7025	0,8277	0,0810
Myelomtyp (IgG vs. kein IgG)	0,7002	0,2154	0,3096	0,1783	0,5584	0,4806	0,9539	0,2320	0,4399

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

Endpunkt Subgruppe	Morbidität ^{a, b, g}								
	Verbesserung in EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (MCID ≥10)								
	Schmerz	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Dyspnoe	Insomnie	Appetitlosigkeit	Obstipation	Diarrhoe	Finanzielle Schwierigkeiten
Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^d vs. Standardrisiko)	0,0395	0,9431	0,5858	0,5063	0,2528	0,9497	0,3020	0,0454	0,6180
ECOG-PS (0 vs. 1-2)	0,9288	0,0812	0,2518	0,9157	0,1179	0,8997	0,6229	0,2536	0,2772
EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (EMA-Population ^e vs. Nicht EMA-Population ^f)	0,3698	0,1250	0,0859	0,5841	0,7768	0,7052	0,7152	0,9167	0,1915

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: 3. Datenschnitt (12.06.2018).

c: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin ≤ULN und AST >ULN oder ULN<Gesamtbilirubin ≤1,5xULN), moderat (1,5xULN<Gesamtbilirubin≤3xULN), schwer (Gesamtbilirubin >3xULN).

d: Zur Hochrisikogruppe zählen Patienten mit einer zytogenetischen Anomalität (del17p, t(4;14), t(14;16)) zu Baseline.

e: Patienten <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2, ≥70 Jahre.

f: Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS 0 oder 1.

g: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt.

Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EMA: European Medicines Agency; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; Kat.: Kategorien; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); min: Minute; ml: Milliliter; ULN: Oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); vs.: versus.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73).

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

Tabelle 4-97: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen um eine MCID ≥ 10 Punkte

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
3. Datenschnitt (12.06.2018)									
Schmerz									
Zytogenetisches Risiko									
Hochrisiko ^e	32/53 (60,4 %)	2,86 [2,83; 5,55]	26/45 (57,8 %)	3,09 [2,83; 5,78]	1,14 [0,49; 2,63] p=0,9265	1,06 [0,74; 1,52] p=0,7632	3,30 % [-17,80 %; 24,40 %] p=0,7594	1,74 [0,96; 3,16] p=0,0685	0,0492
Standard- risiko	155/261 (59,4 %)	5,52 [3,09; 6,18]	152/257 (59,1 %)	3,58 [2,92; 5,62]	0,97 [0,68; 1,39] p=0,9484	0,99 [0,86; 1,14] p=0,8765	-0,70 % [-9,10 %; 7,70 %] p=0,8761	0,79 [0,63; 0,99] p=0,0397	0,0334
Fatigue									
Geschlecht									
Männer	106/160 (66,3 %)	4,24 [3,06; 5,78]	89/167 (53,3 %)	6,51 [5,55; 8,35]	1,65 [1,05; 2,60] p=0,0403	1,22 [1,02; 1,45] p=0,0308	11,80 % [1,30 %; 22,40 %] p=0,0281	1,25 [0,94; 1,68] p=0,1273	0,1181
Frauen	121/190 (63,7 %)	5,59 [4,14; 5,85]	120/189 (63,5 %)	4,86 [2,96; 6,14]	0,97 [0,64; 1,48] p=0,9894	0,99 [0,85; 1,16] p=0,9037	-0,60 % [-10,40 %; 9,20 %] p=0,9043	0,85 [0,66; 1,11] p=0,2270	0,2165
Übelkeit und Erbrechen									
ISS-Stadium									
I	11/69 (15,9 %)	NA [NA; NA]	8/67 (11,9 %)	NA [NA; NA]	1,46 [0,55; 3,88] p=0,5917	1,40 [0,60; 3,27] p=0,4331	4,80 % [-7,30 %; 16,90 %] p=0,4396	1,23 [0,49; 3,06] p=0,6596	0,6564

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

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log- rank p- Wert ^d
II	24/139 (17,3 %)	NA [NA; NA]	21/160 (13,1 %)	NA [NA; NA]	1,33 [0,70; 2,51] p=0,4819	1,27 [0,74; 2,19] p=0,3883	3,70 % [-4,70 %; 12,00 %] p=0,3868	1,24 [0,68; 2,25] p=0,4759	0,4733
III	17/142 (12,0 %)	NA [NA; NA]	29/129 (22,5 %)	NA [NA; NA]	0,47 [0,24; 0,92] p=0,0393	0,54 [0,31; 0,94] p=0,0266	-10,30 % [-19,30 %; -1,30 %] p=0,0252	0,43 [0,23; 0,79] p=0,0069	0,0053
Diarrhoe									
Zytogenetisches Risiko									
Hochrisiko ^e	7/53 (13,2 %)	NA [NA; NA]	1/45 (2,2 %)	NA [NA; NA]	7,75 [0,89; 67,22] p=0,0891	7,07 [0,78; 64,18] p=0,0394	12,10 % [1,20 %; 23,00 %] p=0,0300	6,83 [0,81; 57,51] p=0,0774	0,0419
Standard- risiko	28/261 (10,7 %)	NA [NA; NA]	34/257 (13,2 %)	NA [NA; NA]	0,79 [0,47; 1,35] p=0,4751	0,81 [0,51; 1,31] p=0,3959	-2,40 % [-8,00 %; 3,20 %] p=0,3942	0,66 [0,40; 1,10] p=0,1116	0,1078
Finanzielle Schwierigkeiten									
Alter (2 Kat.)									
<75 Jahre	75/246 (30,5%)	NA [NA; NA]	60/249 (24,1 %)	NA [NA; NA]	1,37 [0,93; 2,04] p=0,1369	1,26 [0,94; 1,69] p=0,1128	6,40 % [-1,50 %; 14,30 %] p=0,1128	1,17 [0,83; 1,65] p=0,3575	0,3521
≥75 Jahre	13/104 (12,5 %)	NA [NA; NA]	24/107 (22,4 %)	NA [NA; NA]	0,51 [0,25; 1,06] p=0,0963	0,57 [0,30; 1,06] p=0,0667	-9,70 % [-19,90 %; 0,60 %] p=0,0646	0,45 [0,23; 0,89] p=0,0227	0,0194

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre).

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

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log- rank p- Wert ^d
c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). e: Zur Hochrisikogruppe zählen Patienten mit einer zytogenetischen Anomalität (del17p, t(4;14), t(14;16)) zu Baseline. Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); Kat.: Kategorien; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison; vs.: versus. Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73).									

Zusammenfassung für den Endpunkt Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen um eine MCID ≥ 10 Punkte

Für den Endpunkt *Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen um eine MCID ≥ 10 Punkte* ergibt sich infolge eines p-Wertes für den Interaktionsterm von $p < 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion für die Subgruppenanalyse nach *Geschlecht* in der Symptomskala *Fatigue* ($p = 0,0466$), nach *Alter (2 Kat.)* in der Symptomskala *Finanzielle Schwierigkeiten* ($p = 0,0140$), nach *ISS-Stadium* in der Symptomskala *Übelkeit und Erbrechen* ($p = 0,0233$) und nach *Zytogenetischem Risiko* in den Symptomskalen *Schmerz* und *Diarrhoe* ($p = 0,0395$ bzw. $p = 0,0454$). Für die übrigen Subgruppenanalysen finden sich keine Belege für eine statistisch signifikante Interaktion.

Die Subgruppenanalyse nach *Zytogenetischem Risiko* in der Verbesserung der Symptomskala *Schmerz* weist gegenläufige Effekte auf. Es zeigt sich für Patienten mit einem *Zytogenetischen Risiko Hochrisiko* ein numerischer Vorteil zugunsten der Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=1,74; 95 %-KI: [0,96; 3,16]; $p = 0,0685$). Dieses Ergebnis ist nicht gleichgerichtet zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Für Patienten mit einem *Zytogenetischen Risiko Standardrisiko* zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Patienten des VMP-Kontrollarmes (HR=0,79; 95 %-KI: [0,63; 0,99]; $p = 0,0397$).

Die Subgruppenanalyse nach *Geschlecht* in der Verbesserung der Symptomskala *Fatigue* weist gegenläufige Effekte auf, wobei in keiner der Subgruppenkategorien statistisch signifikante Ergebnisse zu beobachten sind (Männer: HR=1,25; 95 %-KI: [0,94; 1,68]; $p = 0,1273$; Frauen: HR=0,85; 95 %-KI: [0,66; 1,11]; $p = 0,2270$). Das Ergebnis für Männer ist gleichgerichtet zum Ergebnis der Gesamtpopulation.

In der Subgruppenanalyse nach *ISS-Stadium* in der Verbesserung der Symptomskala *Übelkeit und Erbrechen* zeigt sich für Patienten im *ISS-Stadium I und II* kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,23; 95 %-KI: [0,49; 3,06]; $p = 0,6596$ bzw. HR=1,24; 95 %-KI: [0,68; 2,25]; $p = 0,4759$). Hingegen zeigt sich für Patienten im *ISS-Stadium III* ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Patienten des VMP-Kontrollarmes (HR=0,43; 95 %-KI: [0,23; 0,79]; $p = 0,0069$). Dieses Ergebnis ist gleichgerichtet zum Ergebnis der Gesamtpopulation.

Die Subgruppenanalyse nach *Zytogenetischem Risiko* in der Verbesserung der Symptomskala *Diarrhoe* weist einen gegenläufigen Effekt auf, wobei in keiner der Subgruppenkategorien ein signifikanter Effekt zu beobachten ist. Es zeigt sich für Patienten mit einem *Zytogenetischen Risiko Hochrisiko* ein numerischer Vorteil zugunsten der Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=6,83; 95 %-KI: [0,81; 57,51]; $p = 0,0774$). Für Patienten mit einem *Zytogenetischen Risiko Standardrisiko* zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten der Patienten des VMP-Kontrollarmes (HR=0,66; 95 %-KI: [0,40; 1,10]; $p = 0,1116$). Dieses Ergebnis ist gleichgerichtet zum Ergebnis der Gesamtpopulation.

Die Subgruppenanalyse nach *Alter (2 Kat.)* in der Verbesserung der Symptomskala *Finanzielle Schwierigkeiten* weist einen gegenläufigen Effekt auf. Es zeigt sich für Patienten mit *Alter <75 Jahre* kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,17; 95 %-KI: [0,83; 1,65]; p=0,3575). Für Patienten mit *Alter ≥75 Jahre* zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Patienten des VMP-Kontrollarmes (HR=0,45; 95 %-KI: [0,23; 0,89]; p=0,0227). Dieses Ergebnis ist gleichgerichtet zum Ergebnis der Gesamtpopulation.

Subgruppenanalyse zu Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verschlechterung um eine MCID ≥ 10 PunkteTabelle 4-98: Ergebnisse der Interaktionstests des EORTC QLQ-C30 für eine Verschlechterung der Symptomskalen um eine MCID ≥ 10 Punkte

Endpunkt Subgruppe	Morbidität ^{a, b, g}								
	Verschlechterung in EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (MCID ≥ 10)								
	Schmerz	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Dyspnoe	Insomnie	Appetitlosigkeit	Obstipation	Diarrhoe	Finanzielle Schwierigkeiten
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,5623	0,1938	0,6334	0,5365	0,3771	0,4082	0,9003	0,5131	0,5247
Alter (2 Kat.) (<75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	0,5216	0,2283	0,2058	0,6255	0,8280	0,0872	0,3576	0,8044	0,5147
Ethnie (weiß vs. andere)	0,7476	0,9746	0,8081	0,3821	0,0789	0,2303	0,0987	0,4588	0,1659
Region (Europa vs. andere)	0,5098	0,9118	0,3864	0,3981	0,0623	0,3293	0,8785	0,9733	0,3563
Nierenfunktion (2 Kat.) (>60 ml/min vs. ≤ 60 ml/min)	0,4639	0,4531	0,2224	0,2542	0,6069	0,4580	0,6480	0,2651	0,9612
Leberfunktion (normal vs. vermindert ^c)	0,0109	0,5335	0,6852	0,8953	0,0861	0,9376	0,1520	0,8131	0,9422

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

ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	0,6000	0,0284	0,5963	0,3989	0,8979	0,0743	0,1666	0,6515	0,5732
Myelomtyp (IgG vs. kein IgG)	0,2640	0,7159	0,0721	0,3493	0,8336	0,4875	0,9230	0,9727	0,3670
Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^d vs. Standardrisiko)	0,9257	0,7173	0,5223	0,6416	0,8449	0,1413	0,6662	0,2099	0,3289
ECOG-PS (0 vs. 1-2)	0,0887	0,2482	0,4615	0,8885	0,5259	0,1601	0,2040	0,4130	0,0907
EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (EMA-Population ^e vs. Nicht EMA- Population ^f)	0,6516	0,3620	0,4364	0,6475	0,1505	0,2258	0,2887	0,1605	0,8386

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: 3. Datenschnitt (12.06.2018).

c: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin ≤ULN und AST >ULN oder ULN<Gesamtbilirubin ≤1,5xULN), moderat (1,5xULN<Gesamtbilirubin≤3xULN), schwer (Gesamtbilirubin >3xULN).

d: Zur Hochrisikogruppe zählen Patienten mit einer zytogenetischen Anomalität (del17p, t(4;14), t(14;16)) zu Baseline.

e: Patienten <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2, ≥70 Jahre.

f: Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS 0 oder 1.

g: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt.

Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EMA: European Medicines Agency; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; Kat.: Kategorien; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); min: Minute; ml: Milliliter; ULN: Oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); vs.: versus.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73).

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

Tabelle 4-99: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt Verschlechterung der EORTC QLQ-C30Symptomskalen um eine MCID ≥ 10 Punkte

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log- rank p-Wert ^d
3. Datenschnitt (12.06.2018)									
Schmerz									
Leberfunktion									
Normal	105/301 (34,9 %)	NA [21,75; NA]	102/303 (33,7 %)	27,17 [19,61; NA]	1,06 [0,76; 1,48] p=0,7983	1,04 [0,83; 1,30] p=0,7332	1,30 % [-6,30 %; 8,90 %] p=0,7323	0,96 [0,73; 1,26] p=0,7516	0,7506
Vermindert ^e	11/46 (23,9 %)	NA [22,21; NA]	19/52 (36,5 %)	6,24 [3,06; NA]	0,59 [0,25; 1,39] p=0,3110	0,68 [0,37; 1,26] p=0,2192	-12,10 % [-31,40 %; 7,20 %] p=0,2202	0,36 [0,15; 0,84] p=0,0184	0,0143
Fatigue									
ISS-Stadium									
I	26/69 (37,7 %)	NA [11,11; NA]	40/67 (59,7 %)	5,98 [3,02; 12,22]	0,35 [0,17; 0,71] p=0,0053	0,57 [0,38; 0,84] p=0,0033	-25,80 % [-42,40 %; -9,20 %] p=0,0023	0,39 [0,23; 0,66] p=0,0004	0,0002
II	55/139 (39,6 %)	18,50 [8,54; NA]	63/160 (39,4 %)	16,85 [9,43; NA]	1,06 [0,66; 1,70] p=0,8934	1,04 [0,78; 1,39] p=0,8002	1,50 % [-9,80 %; 12,70 %] p=0,8008	1,03 [0,71; 1,50] p=0,8658	0,8646
III	46/142 (32,4 %)	NA [24,05; NA]	44/129 (34,1 %)	18,76 [7,16; NA]	0,95 [0,57; 1,58] p=0,9392	0,96 [0,68; 1,36] p=0,8378	-1,20 % [-12,60 %; 10,20 %] p=0,8374	0,77 [0,51; 1,18] p=0,2349	0,2297
a: Analyse-Population: ITT-Population.									
b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre).									

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

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log- rank p-Wert ^d
c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). e: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin ≤ULN und AST >ULN oder ULN<Gesamtbilirubin ≤1,5xULN), moderat (1,5xULN<Gesamtbilirubin≤3xULN), schwer (Gesamtbilirubin >3xULN). Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); Kat.: Kategorien; KI: Konfidenzintervall; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; ULN: Oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison; vs.: versus. Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73).									

Zusammenfassung für den Endpunkt Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen um eine MCID ≥ 10 Punkte

Für den Endpunkt *Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen um eine MCID ≥ 10 Punkte* ergibt sich infolge eines p-Wertes für den Interaktionsterm von $p < 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion für die Subgruppenanalyse nach *Leberfunktion* in der Symptomskala *Schmerz* ($p = 0,0109$) und nach *ISS-Stadium* in der Symptomskala *Fatigue* ($p = 0,0284$). Für die übrigen Subgruppenanalysen finden sich keine Belege für eine statistisch signifikante Interaktion.

Die Subgruppenanalyse nach *Leberfunktion* in der Verschlechterung der Symptomskala *Schmerz* weist einen gleichgerichteten Effekt zum Ergebnis der Gesamtpopulation auf. Es zeigt sich für Patienten mit einer *Leberfunktion Normal* kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,96; 95 %-KI: [0,73; 1,26]; $p = 0,7516$). Für Patienten mit einer *Leberfunktion Vermindert* zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,36; 95 %-KI: [0,15; 0,84]; $p = 0,0184$).

Die Subgruppenanalyse nach *ISS-Stadium* in der Verschlechterung der Symptomskala *Fatigue* ergibt für Patienten im *ISS-Stadium II und III* keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (HR=1,03; 95 %-KI: [0,71; 1,50]; $p = 0,8658$ bzw. HR=0,77; 95 %-KI: [0,51; 1,18]; $p = 0,2349$). Für Patienten im *ISS-Stadium I* zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,39; 95 %-KI: [0,23; 0,66]; $p = 0,0004$). Dieses Ergebnis ist gleichgerichtet zum Ergebnis der Gesamtpopulation.

4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalysen zu Gesundheitsbezogener Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen

Die Ergebnisse der Interaktionstests für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sind im Folgenden dargestellt. Es werden sowohl Interaktionstests für eine Verbesserung als auch für eine Verschlechterung um eine MCID ≥ 10 Punkte durchgeführt.

Im Weiteren werden für alle Subgruppen, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $< 0,05$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

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

Subgruppenanalyse zu Gesundheitsbezogener Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Verbesserung um MCID ≥ 10 Punkte

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Interaktionstests des EORTC QLQ-C30 für eine Verbesserung der Funktionsskalen um MCID ≥ 10 Punkte

Endpunkt Subgruppe	Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^{a, b, g}					
	Verbesserung in EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (MCID ≥ 10)					
	Allgemeiner Gesundheitszustand	Physische Funktion	Rollenfunktion	Emotionales Befinden	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,1198	0,6083	0,3477	0,8174	0,3906	0,2108
Alter (2 Kat.) (<75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	0,3149	0,3592	0,2493	0,4402	0,0833	0,0634
Ethnie (weiß vs. andere)	0,2063	0,1769	0,9859	0,4372	0,1126	0,1884
Region (Europa vs. andere)	0,1387	0,2864	0,6783	0,1927	0,0127	0,2548
Nierenfunktion (2 Kat.) (>60 ml/min vs. ≤ 60 ml/min)	0,3591	0,3287	0,0618	0,8900	0,2772	0,4089
Leberfunktion (normal vs. vermindert ^c)	0,1180	0,9585	0,9370	0,1986	0,9011	0,7218
ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	0,2530	0,0606	0,3355	0,7393	0,8142	0,5034
Myelomtyp (IgG vs. kein IgG)	0,7600	0,4833	0,7355	0,0135	0,8508	0,7474
Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^d vs. Standardrisiko)	0,2580	0,1021	0,2853	0,1942	0,8640	0,0923
ECOG-PS (0 vs. 1-2)	0,7689	0,4951	0,4185	0,4672	0,4091	0,4815

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

Endpunkt Subgruppe	Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^{a, b, g}					
	Verbesserung in EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (MCID ≥10)					
	Allgemeiner Gesundheitszustand	Physische Funktion	Rollenfunktion	Emotionales Befinden	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (EMA-Population ^e vs. Nicht EMA-Population ^f)	0,0480	0,7092	0,6820	0,3504	0,3803	0,0344
a: Analyse-Population: ITT-Population. b: 3. Datenschnitt (12.06.2018). c: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin ≤ULN und AST >ULN oder ULN<Gesamtbilirubin ≤1,5xULN), moderat (1,5xULN<Gesamtbilirubin≤3xULN), schwer (Gesamtbilirubin >3xULN). d: Zur Hochrisikogruppe zählen Patienten mit einer zytogenetischen Anomalität (del17p, t(4;14), t(14;16)) zu Baseline. e: Patienten <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2, ≥70 Jahre. f: Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS 0 oder 1. g: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt. Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EMA: European Medicines Agency; IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; Kat.: Kategorien; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); min: Minute; ml: Milliliter; ULN: Oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); vs.: versus. Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73).						

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

Tabelle 4-101: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen um MCID ≥ 10 Punkte

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
3. Datenschnitt (12.06.2018)									
Allgemeiner Gesundheitszustand									
EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“									
EMA-Population ^e	165/273 (60,4 %)	5,82 [5,52; 6,97]	153/270 (56,7 %)	5,78 [5,55; 6,57]	1,14 [0,81; 1,61] p=0,4863	1,06 [0,91; 1,21] p=0,4330	3,30 % [-5,00 %; 11,50 %] p=0,4391	0,97 [0,78; 1,22] p=0,8119	0,8082
Nicht EMA-Population ^f	54/77 (70,1 %)	5,55 [2,99; 7,06]	44/86 (51,2 %)	11,14 [5,78; 18,30]	2,24 [1,18; 4,28] p=0,0189	1,38 [1,07; 1,78] p=0,0128	19,30 % [4,50 %; 34,10 %] p=0,0107	1,79 [1,17; 2,74] p=0,0073	0,0056
Emotionales Befinden									
Myelomtyp									
IgG	102/207 (49,3 %)	8,74 [5,78; 12,45]	111/218 (50,9 %)	6,34 [5,55; 8,44]	0,91 [0,62; 1,34] p=0,7054	0,95 [0,79; 1,16] p=0,6336	-2,30 % [-11,80 %; 7,20 %] p=0,6326	0,79 [0,60; 1,04] p=0,0999	0,0918
Kein IgG	43/82 (52,4 %)	5,45 [3,09; 9,07]	37/83 (44,6 %)	9,17 [5,82; 19,22]	1,48 [0,76; 2,86] p=0,3276	1,19 [0,89; 1,60] p=0,2544	8,90 % [-6,00 %; 23,70 %] p=0,2420	1,85 [1,15; 2,99] p=0,0113	0,0090

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

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Kognitive Funktion									
Region									
Europa	117/289 (40,5 %)	20,07 [9,76; NA]	92/295 (31,2 %)	NA [19,81; NA]	1,51 [1,08; 2,13] p=0,0210	1,31 [1,05; 1,63] p=0,0168	9,50 % [1,70 %; 17,30 %] p=0,0165	1,33 [1,01; 1,75] p=0,0433	0,0396
Andere	21/61 (34,4 %)	NA [11,34; NA]	27/61 (44,3 %)	11,14 [5,62; 27,17]	0,69 [0,33; 1,44] p=0,4188	0,80 [0,52; 1,25] p=0,3204	-8,70 % [-26,00 %; 8,50 %] p=0,3220	0,62 [0,35; 1,11] p=0,1102	0,1033
Soziale Funktion									
EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“									
EMA-Population ^e	135/273 (49,5 %)	6,97 [5,72; 11,14]	126/270 (46,7 %)	6,51 [5,59; 11,37]	1,11 [0,79; 1,55] p=0,6146	1,05 [0,88; 1,25] p=0,5554	2,50 % [-5,90 %; 10,90 %] p=0,5567	0,91 [0,71; 1,17] p=0,4711	0,4615
Nicht EMA-Population ^f	43/77 (55,8 %)	7,00 [3,09; 11,80]	33/86 (38,4 %)	NA [7,62; NA]	1,96 [1,05; 3,64] p=0,0465	1,43 [1,03; 2,00] p=0,0324	16,90 % [1,60 %; 32,20 %] p=0,0308	1,49 [0,94; 2,37] p=0,0925	0,0854
a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). e: Patienten <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2, ≥70 Jahre. f: Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS 0 oder 1.									

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

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EMA: European Medicines Agency; HR: Hazard Ratio; IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); Kat.: Kategorien; KI: Konfidenzintervall; min: Minute; ml: Milliliter; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison; vs.: versus. Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73).									

Zusammenfassung für den Endpunkt Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen um eine MCID ≥ 10 Punkte

Für den Endpunkt *Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen um eine MCID ≥ 10 Punkte* ergibt sich infolge eines p-Wertes für den Interaktionsterm von $p < 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion für die Subgruppenanalyse nach *Myelomtyp* in der Funktionsskala *Emotionales Befinden* ($p = 0,0135$), nach *Region* in der Symptomskala *Kognitive Funktion* ($p = 0,0127$) sowie für die Subgruppenanalyse nach *EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“* in den Funktionsskalen *Allgemeiner Gesundheitszustand* ($p = 0,0480$) sowie *Soziale Funktion* ($p = 0,0344$). Für die übrigen Subgruppenanalysen finden sich keine Belege für eine statistisch signifikante Interaktion.

Die Subgruppenanalyse nach *EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“* in der Verbesserung des *Allgemeinen Gesundheitszustandes* zeigt für Patienten mit *EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population* keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen ($HR = 0,97$; 95 %-KI: [0,78; 1,22]; $p = 0,8119$). Für Patienten mit *EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ Nicht EMA-Population* zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab ($HR = 1,79$; [1,17; 2,74]; $p = 0,0073$). Dieses Ergebnis ist gleichgerichtet zum Ergebnis der Gesamtpopulation.

Die Subgruppenanalyse nach *Myelomtyp* in der Verbesserung der Symptomskala *Emotionales Befinden* zeigt für Patienten mit einem *Myelomtyp IgG* einen numerischen Vorteil zugunsten der Patienten des VMP-Kontrollarmes ($HR = 0,79$; 95 %-KI: [0,60; 1,04]; $p = 0,0999$). Dieses Ergebnis ist gleichgerichtet zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Für Patienten mit einem *Myelomtyp Kein IgG* zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab ($HR = 1,85$; 95 %-KI: [1,15; 2,99]; $p = 0,0113$).

Die Subgruppenanalyse nach *Region* in der Verbesserung der Symptomskala *Kognitive Funktion* weist gegenläufige Effekte auf. Es zeigt sich für Patienten der *Region Europa* ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab ($HR = 1,33$; 95 %-KI: [1,01; 1,75]; $p = 0,0433$). Dieses Ergebnis ist gleichgerichtet zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Für Patienten der *Region Andere* zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten der Patienten des VMP-Kontrollarmes ($HR = 0,62$; 95 %-KI: [0,35; 1,11]; $p = 0,1102$).

Die Subgruppenanalyse nach *EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“* in der Verbesserung der Symptomskala *Soziale Funktion* weist gegenläufige Effekte auf, wobei in keiner der Subgruppenkategorien ein signifikanter Effekt zu beobachten ist. (*EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population*: $HR = 0,91$; 95 %-KI: [0,71; 1,17]; $p = 0,4711$; *EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ Nicht EMA-Population*: $HR = 1,49$; 95 %-KI: [0,94; 2,37]; $p = 0,0925$).

Subgruppenanalyse zu Gesundheitsbezogener Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Verschlechterung um MCID ≥ 10 Punkte

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Interaktionstests des EORTC QLQ-C30 für eine Verschlechterung der Funktionsskalen um MCID ≥ 10 Punkte

Endpunkt Subgruppe	Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^{a, b, g}					
	Verschlechterung in EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (MCID ≥ 10)					
	Allgemeiner Gesundheitszustand	Physische Funktion	Rollenfunktion	Emotionales Befinden	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,1780	0,9420	0,0815	0,8921	0,8905	0,6423
Alter (2 Kat.) (<75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	0,2167	0,0934	0,5212	0,5210	0,2692	0,1300
Ethnie (weiß vs. andere)	0,1313	0,2707	0,8706	0,8942	0,3061	0,6430
Region (Europa vs. andere)	0,9382	0,0708	0,6392	0,2384	0,4278	0,3889
Nierenfunktion (2 Kat.) (>60 ml/min vs. ≤ 60 ml/min)	0,5307	0,1123	0,5700	0,9541	0,6793	0,6363
Leberfunktion (normal vs. vermindert ^c)	0,2907	0,2419	0,1048	0,0647	0,8596	0,1198
ISS Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	0,4936	0,0681	0,2485	0,9625	0,2329	0,7871
Myelomtyp (IgG vs. kein IgG)	0,2907	0,5982	0,9048	0,8365	0,2050	0,8270

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

Endpunkt Subgruppe	Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^{a, b, g}					
	Verschlechterung in EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (MCID ≥10)					
	Allgemeiner Gesundheitszustand	Physische Funktion	Rollenfunktion	Emotionales Befinden	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko ^d vs. Standardrisiko)	0,7390	0,5657	0,1399	0,2423	0,9986	0,1904
ECOG-Status (0 vs. 1-2)	0,1063	0,5264	0,3344	0,6736	0,1450	0,3082
EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (EMA-Population ^e vs. Nicht EMA-Population ^f)	0,0299	0,5838	0,4355	0,5829	0,1516	0,3617
a: Analyse-Population: ITT-Population. b: 3. Datenschnitt (12.06.2018). c: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin ≤ULN und AST >ULN oder ULN<Gesamtbilirubin ≤1,5xULN), moderat (1,5xULN<Gesamtbilirubin≤3xULN), schwer (Gesamtbilirubin >3xULN). d: Zur Hochrisikogruppe zählen Patienten mit einer zytogenetischen Anomalität (del17p, t(4;14), t(14;16)) zu Baseline. e: Patienten <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2, ≥70 Jahre. f: Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS 0 oder 1. g: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt. Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EMA: European Medicines Agency; IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention to treat; Kat.: Kategorien; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); min: Minute; ml: Milliliter; ULN: Oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); vs.: versus. Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73).						

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

Tabelle 4-103: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen um eine MCID ≥ 10 Punkte

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
3. Datenschnitt (12.06.2018)									
Allgemeiner Gesundheitszustand									
EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“									
EMA-Population ^e	81/273 (29,7 %)	NA [29,47; NA]	75/270 (27,8 %)	NA [NA; NA]	1,13 [0,77; 1,65] p=0,6047	1,08 [0,84; 1,40] p=0,5392	2,30 % [-5,10 %; 9,80 %] p=0,5382	0,97 [0,70; 1,33] p=0,8363	0,8358
Nicht EMA-Population ^f	17/77 (22,1 %)	NA [NA; NA]	30/86 (34,9 %)	NA [16,07; NA]	0,52 [0,26; 1,06] p=0,1011	0,63 [0,38; 1,05] p=0,0717	-13,00 % [-26,70 %; 0,70 %] p=0,0628	0,46 [0,25; 0,84] p=0,0114	0,0091
a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre). c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre). e: Patienten <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2, ≥ 70 Jahre. f: Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS 0 oder 1. Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EMA: European Medicines Agency; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison; vs.: versus. Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73).									

Zusammenfassung für den Endpunkt Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen um MCID ≥ 10 Punkte

Für den Endpunkt *Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen um eine MCID ≥ 10 Punkte* ergibt sich infolge eines p-Wertes für den Interaktionsterm von $p < 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion für die Subgruppenanalyse nach *EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“* in der Funktionsskala *Allgemeiner Gesundheitszustand* ($p = 0,0299$). Für die übrigen Subgruppenanalysen finden sich keine Belege für eine statistisch signifikante Interaktion.

Die Subgruppenanalyse nach *EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“* in der Verschlechterung der Symptomskala *Allgemeiner Gesundheitszustand* zeigt für Patienten mit *EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ EMA-Population* keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,97; 95 %-KI: [0,70; 1,33]; $p = 0,8363$). Für Patienten mit *EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ Nicht EMA-Population* zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,46; [0,25; 0,84]; $p = 0,0114$). Dieses Ergebnis ist gleichgerichtet zum Ergebnis der Gesamtpopulation.

4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu den Endpunkten der Endpunktkategorie Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse sind im Folgenden zusammengefasst.

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunktkategorie Verträglichkeit

Endpunkt Subgruppe	Verträglichkeit ^{a, b, f}			
	Jegliche UE	Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	Schwerwiegende UE	UE, die zum Therapieabbruch führen
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,5045	0,6127	0,2972	0,1847
Alter (3 Kat.) (< 65 Jahre vs. $65 - < 75$ Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	0,0361	0,2187	0,8136	0,8257
Ethnie (weiß vs. andere)	0,0017	0,0810	0,5119	0,7739
Region (Europa vs. andere)	0,0263	0,1643	0,4724	0,3672
Nierenfunktion (4 Kat.) (< 30 ml/min vs. $30 - < 60$ ml/min vs. $60 - < 90$ ml/min vs. ≥ 90 ml/min)	0,9228	0,5099	0,1728	0,3555
Leberfunktion (normal vs. vermindert ^c)	0,4329	0,9232	0,7643	0,9354

Endpunkt Subgruppe	Verträglichkeit ^{a, b, f}			
	Jegliche UE	Schwere UE (CTCAE Grad ≥3)	Schwerwiegende UE	UE, die zum Therapieabbruch führen
EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ (EMA-Population ^d vs. Nicht EMA-Population ^e)	0,4126	0,2141	0,5125	0,5229
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: 3. Datenschnitt (12.06.2018). c: Beinhaltet mild (Gesamtbilirubin ≤ULN und AST >ULN oder ULN<Gesamtbilirubin ≤1,5xULN), moderat (1,5xULN<Gesamtbilirubin≤3xULN), schwer (Gesamtbilirubin >3xULN). d: Patienten <65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, 65-69 Jahre mit ECOG-PS=2, ≥70 Jahre. e: Patienten 65-69 Jahre mit ECOG-PS 0 oder 1. f: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt. Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EMA: European Medicines Agency; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; Kat.: Kategorien; min: Minute; ml: Milliliter; UE: Unerwünschte Ereignisse; ULN: Oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); vs.: versus. Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73).				

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

Tabelle 4-105: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunktkategorie Verträglichkeit

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
3. Datenschnitt (12.06.2018)									
Jegliche UE									
Alter (3 Kat.)									
<65 Jahre	31/36 (86,1 %)	0,48 [0,26; 0,82]	21/24 (87,5 %)	0,51 [0,30; 1,38]	0,68 [0,11; 4,30] p=1,0000	0,96 [0,83; 1,12] p=0,7058	-3,60 % [-20,30 %; 13,10 %] p=0,6712	1,13 [0,59; 2,19] p=0,7115	0,7043
65 - <75 Jahre	203/208 (97,6 %)	0,20 [0,13; 0,26]	215/224 (96,0 %)	0,26 [0,26; 0,30]	1,72 [0,56; 5,25] p=0,4892	1,02 [0,98; 1,05] p=0,3339	1,70 % [-1,70 %; 5,00 %] p=0,3284	1,17 [0,96; 1,43] p=0,1181	0,0893
≥75 Jahre	101/102 (99,0 %)	0,10 [0,03; 0,23]	106/106 (100,0 %)	0,26 [0,23; 0,36]	NA [NA; NA] p=0,9655	0,99 [0,97; 1,01] p=0,3006	-1,00 % [-2,90 %; 0,90 %] p=0,3112	1,69 [1,26; 2,26] p=0,0004	<0,0001
Ethnie									
Weiß	282/293 (96,2 %)	0,26 [0,20; 0,26]	291/302 (96,4 %)	0,30 [0,26; 0,36]	0,98 [0,41; 2,34] p=1,0000	1,00 [0,97; 1,03] p=0,9700	-0,10 % [-3,10 %; 2,90 %] p=0,9699	1,18 [1,00; 1,40] p=0,0506	0,0339
Andere	53/53 (100,0 %)	0,03 [0,03; 0,07]	51/52 (98,1 %)	0,12 [0,07; 0,20]	NA [NA; NA] p=0,9412	1,02 [0,98; 1,07] p=0,2888	2,20 % [-2,00 %; 6,30 %] p=0,3025	1,96 [1,25; 3,07] p=0,0034	0,0007

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

Subgruppe	D-VMP		VMP		D-VMP vs. VMP				
	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	n/N ^a (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Region									
Europa	275/286 (96,2 %)	0,26 [0,23; 0,26]	282/293 (96,2 %)	0,33 [0,26; 0,39]	0,98 [0,41; 2,36] p=1,0000	1,00 [0,97; 1,03] p=0,9673	-0,10 % [-3,10 %; 3,00 %] p=0,9669	1,20 [1,01; 1,42] p=0,0396	0,0254
Andere	60/60 (100,0 %)	0,07 [0,03; 0,10]	60/61 (98,4 %)	0,13 [0,07; 0,20]	NA [NA; NA] p=0,9189	1,02 [0,98; 1,06] p=0,2781	1,80 % [-1,60 %; 5,20 %] p=0,2917	1,66 [1,12; 2,46] p=0,0109	0,0034
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für D-VMP an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren ISS-Stadium (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere) und Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Abkürzungen: D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); Kat.: Kategorien; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison; vs.: versus. Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73).									

Zusammenfassung für die Endpunktkategorie Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse

Für die Endpunktkategorie *Verträglichkeit* ergibt sich infolge eines p-Wertes für den Interaktionsterm von $p < 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die Subgruppenanalyse nach *Alter (3 Kat.)* ($p=0,0361$), *Ethnie* ($p=0,0017$) und *Region* ($p=0,0263$). Für die übrigen Subgruppenanalysen finden sich keine Belege für eine statistisch signifikante Interaktion.

Die Subgruppenanalysen nach *Ethnie* und nach *Region* mit Beleg für eine statistisch signifikante Interaktion weisen jeweils einen zu der Analyse der Gesamtpopulation gleichgerichteten Effekt auf

Es zeigt sich für Patienten mit der *Ethnie Weiß* ein numerischer Nachteil für die Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=1,18; 95 %-KI: [1,00; 1,40]; $p=0,0506$). Für Patienten mit der *Ethnie Andere* zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für die Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=1,96; 95 %-KI: [1,25; 3,07]; $p=0,0034$).

Es zeigt sich für Patienten mit der *Region Europa* ein statistisch signifikanter Nachteil für die Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=1,20; 95 %-KI: [1,01; 1,42]; $p=0,0096$). Für Patienten mit der *Region Andere* zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Nachteil für die Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=1,66; 95 %-KI: [1,12; 2,46]; $p=0,0109$).

4.3.1.3.2.9 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Bei der Diskussion der Vielzahl an berichteten Subgruppen-Interaktionen ist es sinnvoll, nur diejenigen zu betrachten, die zur Ableitung des Zusatznutzens relevant sein sind. Zur Zusammenfassung der Subgruppenanalyse werden daher nur Endpunkte, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, diskutiert. Weiterhin werden nur Subgruppen betrachtet die unter eine der Kategorien fallen, die vom G-BA als relevant erachtet wird (*Alter, Geschlecht, Zentrums- und Ländereffekte, Krankheitsschwere bzw. -stadium*). Daher werden die Subgruppen *Alter, Geschlecht, Ethnie und ISS-Stadium* diskutiert. Aufgrund der besonderen Bedeutung für die vorliegende Nutzenbewertung wird ebenso die Subgruppe *EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“* diskutiert. Auch werden nur nicht gleichgerichtete Subgruppen-Interaktionen betrachtet, da nur in solchen Fällen der Effektunterschied so groß ist, um aus klinischer Sicht potentiell Relevanz haben zu können.

Gesamtüberleben:

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* ergibt sich eine Interaktion für die Subgruppenanalyse nach *Alter* ($p=0,0308$). Es zeigt sich in der Subgruppenanalyse nach *Alter* für Patienten mit einem *Alter <75 Jahren* ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab ($HR=0,52$; 95 %-KI: $[0,34; 0,79]$; $p=0,0023$). Dieses Ergebnis ist gleichgerichtet zum ebenfalls statistisch signifikanten Ergebnis in der Gesamtpopulation. Weder zeigen sich in weiteren Wirksamkeitsendpunkten noch in anderen Endpunkten Interaktionen für diese Subgruppe. Daher lässt sich ein Effektunterschied medizinisch nicht plausibel erklären, vielmehr ist von einem falsch-positiven Ergebnis aufgrund multiplen Testens auszugehen.

EQ5D VAS/Verschlechterung

Für den Endpunkt *EQ5D VAS/Verschlechterung* ergibt sich eine Interaktion für die Subgruppenanalyse nach *ISS-Stadium* ($p=0,0290$). Für Patienten im *ISS-Stadium III* zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab ($HR=0,44$; 95 %-KI: $[0,27; 0,73]$; $p=0,0015$). Dieses Ergebnis ist gleichgerichtet zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Weder zeigt sich in dem entgegengesetzten Endpunkt *EQ5D VAS/Verbesserung* ein bestätigendes Ergebnis noch zeigen sich in ähnlichen Endpunkten, welche die gesundheitsbezogene Lebensqualität messen, wie *EORTC-QLQ C30/Allgemeiner Gesundheitszustand*, Interaktionen für die Subgruppe. Ebenso zeigen sich keine Interaktionen der Subgruppe in anderen Endpunkten hinsichtlich der Verschlechterung. Daher lässt sich ein Effektunterschied medizinisch nicht plausibel erklären, vielmehr ist von einem falsch-positiven Ergebnis aufgrund multiplen Testens auszugehen.

EORTC-QLQ C30/Verbesserung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Für den Endpunkt *EORTC-QLQ C30/Verbesserung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen* ergibt sich eine Interaktion für die Subgruppenanalyse nach *ISS-Stadium* ($p=0,0233$). Für Patienten im *ISS-Stadium III* zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Patienten des VMP-Kontrollarmes ($HR=0,43$; 95 %-KI: $[0,23; 0,79]$; $p=0,0069$). Dieses Ergebnis ist gleichgerichtet zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Weder zeigt sich in dem entgegengesetzten Endpunkt *EORTC-QLQ C30/Verschlechterung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen* ein bestätigendes Ergebnis noch zeigen sich in anderen Endpunkten der *EORTC-QLQ C30/Verbesserung oder Verschlechterung* Symptomskalen Interaktionen für die Subgruppe. Daher lässt sich ein Effektunterschied medizinisch nicht plausibel erklären, vielmehr ist von einem falsch-positiven Ergebnis aufgrund multiplen Testens auszugehen.

Für Patienten im *ISS-Stadium III* liegen zwei Interaktionen vor, *EQ5D VAS/Verschlechterung* Vorteil zugunsten der Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab und *EORTC-QLQ C30/Verbesserung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen* zugunsten der Patienten des VMP-Kontrollarmes. Die Interaktion liegt in unterschiedlichen patientenberichteten Endpunkten vor (*EQ5D VAS* vs. *EORTC-QLQ C30*) unterscheiden sich aber in der Richtung der Veränderung (*Verschlechterung* vs. *Verbesserung*) sowie in dem Effekt auf die Studienpopulation (*Vorteil D-VMP* vs. *Vorteil VMP*). Zusammenfassend kann kein medizinisch plausibler Zusammenhang zwischen diesen Subgruppen-Interaktionen festgestellt werden.

EORTC-QLQ C30/Verschlechterung der Symptomskala Fatigue

Für den Endpunkt *EORTC-QLQ C30/Verschlechterung der Symptomskala Fatigue* ergibt sich eine Interaktion für die Subgruppenanalyse nach *ISS-Stadium* ($p=0,0284$). Für Patienten im *ISS-Stadium I* zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Patienten des Behandlungsarmes mit Daratumumab ($HR=0,39$; 95 %-KI: $[0,23; 0,66]$; $p=0,0004$). Dieses Ergebnis ist gleichgerichtet zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Weder zeigt sich in dem entgegengesetzten Endpunkt *EORTC-QLQ C30/Verbesserung der Symptomskala Fatigue* ein bestätigendes Ergebnis noch zeigen sich in anderen Endpunkten der *EORTC-QLQ C30/Verbesserung oder Verschlechterung* Symptomskalen Interaktionen für die Subgruppe. Daher lässt sich ein Effektunterschied medizinisch nicht plausibel erklären, vielmehr ist von einem falsch-positiven Ergebnis aufgrund multiplen Testens auszugehen.

EORTC-QLQ C30/ Verbesserung Allgemeiner Gesundheitszustand

Für den Endpunkt *EORTC-QLQ C30/ Verbesserung Allgemeiner Gesundheitszustand* ergibt sich eine Interaktion für die Subgruppenanalyse nach *EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“* ($p=0,0300$). Für Patienten mit *EMA-Definition „ASCT-Nichteignung“ Nicht EMA-Population* zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab ($HR=1,79$; $[1,17; 2,74]$; $p=0,0073$). Dieses Ergebnis ist gleichgerichtet zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Weder zeigt sich in dem entgegengesetzten Endpunkt *EORTC-QLQ C30/ Verschlechterung Allgemeiner Gesundheitszustand* ein bestätigendes Ergebnis noch zeigen sich in ähnlichen Endpunkten, welche die gesundheitsbezogene Lebensqualität messen, wie *EQ5D VAS*, Interaktionen für die Subgruppe. Ebenso zeigen sich keine Interaktionen der Subgruppe in anderen Endpunkten. Daher lässt sich ein Effektunterschied medizinisch nicht plausibel erklären, vielmehr ist von einem falsch-positiven Ergebnis aufgrund multiplen Testens auszugehen.

Zusammenfassend liegen Belege für eine Interaktion über alle Endpunkte betrachtet nur vereinzelt vor. Es ist kein Muster bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, die die Feststellung eines Effektunterschiedes in einer Subgruppe rechtfertigen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Keine Patientengruppe profitiert daher stärker oder geringer von der Therapie mit Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Die randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie ALCYONE ist eine multinationale Studie und untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison im direkten Vergleich mit Bortezomib, Melphalan und Prednison allein.

Neben den Ergebnissen der präspezifizierten 2. Interimsanalyse (1. Datenschnitt), werden außerdem Ergebnisse einer durch die amerikanische Zulassungsbehörde FDA veranlassten Analyse (2. Datenschnitt) und die aktuelle verfügbare Analyse (3. Datenschnitt) dargestellt.

In der folgenden Zusammenfassung werden – wenn vorhanden – die Ergebnisse für den 3. Datenschnitt dargestellt, da es sich hierbei um die reifsten Daten handelt. Die mediane Nachbeobachtungsdauer zu diesem 3. Datenschnitt beträgt 27,79 Monate für die Studie ALCYONE (D-VMP-Arm: 27,96 Monate, VMP-Arm: 27,43 Monate).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* zeigt sich ein statistisch signifikanter **Unterschied zugunsten** des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,68; 95 %-KI: [0,486; 0,949]; p=0,0234). Das Risiko zu versterben ist im Behandlungsarm mit Daratumumab um 32 % reduziert. Das mediane *Gesamtüberleben* wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Für den primären Endpunkt der Studie ALCYONE *Progressionsfreies Überleben* zeigt sich ein statistisch signifikanter **Unterschied zugunsten** des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,43; 95 %-KI: [0,35; 0,54]; p<0,0001). Das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, ist im Behandlungsarm mit Daratumumab um 57 % reduziert. Das mediane *Progressionsfreie Überleben* wird im Behandlungsarm mit Daratumumab nicht erreicht und beträgt 19,12 Monate im Kontrollarm.

Zeit bis zur Krankheitsprogression

Für den Endpunkt *Zeit bis zur Krankheitsprogression* zeigt sich ein statistisch signifikanter **Unterschied zugunsten** des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,37; 95 %-KI: [0,29; 0,47]; $p<0,0001$). Das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden, ist im Behandlungsarm mit Daratumumab um 63 % reduziert. Die mediane *Zeit bis zur Krankheitsprogression* wird im Behandlungsarm mit Daratumumab nicht erreicht und beträgt 19,81 Monate im Kontrollarm.

Ansprechen

Für den Endpunkt *Ansprechen $\geq CR$* zeigt sich ein statistisch signifikanter **Unterschied zugunsten** des Behandlungsarmes mit Daratumumab (45,1 % D-VMP vs. 25,3 % VMP, OR=2,45; 95 %-KI: [1,78; 3,37]; $p<0,0001$).

Für den Endpunkt *Ansprechen $\geq VGPR$* zeigt sich ein statistisch signifikanter **Unterschied zugunsten** des Behandlungsarmes mit Daratumumab (72,9 % D-VMP vs. 49,7 % VMP, OR=2,71; 95 %-KI: [1,98; 3,71]; $p<0,0001$).

Für den Endpunkt *Ansprechen $\geq PR$ (Gesamtansprechrage ORR)* zeigt sich ein statistisch signifikanter **Unterschied zugunsten** des Behandlungsarmes mit Daratumumab (90,9 % D-VMP vs. 73,9 % VMP, OR=3,55; 95 %-KI: [2,30; 5,49]; $p<0,0001$).

Für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* zeigt sich ein statistisch signifikanter **Unterschied zugunsten** des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=1,79; 95 %-KI: [1,51; 2,12]; $p<0,0001$). Die mediane *Zeit bis zum ersten Ansprechen* beträgt 0,82 Monate im Behandlungsarm mit Daratumumab und 1,41 Monate im Kontrollarm.

Für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* zeigt sich ein statistisch signifikanter **Unterschied zugunsten** des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,43; 95 %-KI: [0,33; 0,56]; $p<0,0001$). Die mediane *Dauer des Ansprechens* wird im Behandlungsarm mit Daratumumab nicht erreicht und beträgt 21,09 Monate im Kontrollarm.

MRD-Negativität

Für den Endpunkt *MRD-Negativität mit dem Schwellenwert 10^{-5}* zeigt sich zum Zeitpunkt des 1. Datenschnittes ein statistisch signifikanter **Unterschied zugunsten** des Behandlungsarmes mit Daratumumab (22,3 % D-VMP vs. 6,2 % VMP, OR=4,36; 95 %-KI: [2,64; 7,21]; $p<0,0001$).

Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

Für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* zeigt sich ein statistisch signifikanter **Unterschied zugunsten** des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,41; 95 %-KI: [0,32; 0,54]; $p<0,0001$). Die mediane *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* wird im Behandlungsarm mit Daratumumab nicht erreicht und beträgt 25,92 Monate im Kontrollarm.

EQ-5D VAS

Für die *Verbesserung/Verschlechterung* des *EQ-5D VAS* um eine MCID von ≥ 7 bzw. ≥ 10 ergeben sich **keine** statistisch signifikanten **Unterschiede** zwischen den Behandlungsarmen..

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* zeigt sich für die MCID von ≥ 10 für die *Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Fatigue* ein statistisch signifikanter **Unterschied zugunsten** des Behandlungsarm mit Daratumumab (HR=0,74; 95 %-KI: [0,58; 0,94]; p=0,0150). In den weiteren Items zeigen sich für die MCID von ≥ 10 für die *Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung* **keine** statistisch signifikanten **Unterschiede** zwischen den Behandlungsarmen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* zeigt sich für die *Verbesserung/Verschlechterung* um eine MCID von ≥ 10 **kein** statistisch signifikanter **Unterschied** zwischen den Behandlungsarmen.

Verträglichkeit

Für die Bewertung der Nutzenkategorie Verträglichkeit werden *Jegliche unerwünschten Ereignisse (nur ergänzend dargestellt)*, *Schwerwiegende unerwünschten Ereignisse*, die *Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)*, die *Unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* dargestellt. Zusätzlich werden die *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse* betrachtet. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauer in den Studienarmen werden die zeitadjustierten Auswertungen der Endpunkte für die Nutzenbewertung herangezogen.

Jegliche unerwünschten Ereignisse (nur ergänzend dargestellt)

Für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse **ein** statistisch signifikanter **Unterschied zuungunsten** des Behandlungsarmes mit Daratumumab zwischen den Studienarmen (HR=1,25; 95 %-KI: [1,07; 1,46]; p=0,0059).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse **kein** statistisch signifikanter **Unterschied** zwischen den Behandlungsarmen.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse **kein** statistisch signifikanter **Unterschied** zwischen den Behandlungsarmen.

Unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch führen

Für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* zeigt sich ein statistisch signifikanter **Unterschied zugunsten** des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,48; 95 %-KI: [0,26; 0,86]; p=0,0134). Dieser Unterschied beruht vor allem auf Therapieabbrüchen, die durch unerwünschte Ereignisse der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* verursacht werden. Sie ist die einzige SOC, in der ein statistisch signifikanter Unterschied besteht und macht mit 13 Patienten von insgesamt 33 Patienten die meisten der Therapieabbrüche im Kontrollarm aus. Im Behandlungsarm mit Daratumumab bricht nur ein einziger Patient von insgesamt 22 die Therapie aufgrund dieser SOC vorzeitig ab.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Weiterhin werden *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse* angeschaut.

In den *Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse* sind verschiedene unerwünschte Ereignisse zusammengefasst. Dies umfassen die SMQ *Blutungen*, die SMQ *Tumorlysesyndrom*, die SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, den High-Level Term *Periphere Neuropathien NEC* und die PT-Aggregationen *Infusionsreaktionen* und *Sekundärmalignome*.

In der SMQ *Blutungen* und in der SMQ *Tumorlysesyndrom* zeigen sich in den zeitadjustierten Analysen **keine** statistisch signifikanten **Unterschiede** zwischen den Studienarmen für *Jegliche unerwünschten Ereignisse*, *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*, *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)*, und *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*.

In der PT-Aggregation *Sekundärmalignome* zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse **kein** statistisch signifikanter **Unterschied** zwischen den Studienarmen für *Jegliche unerwünschten Ereignisse*. Die Analysen für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*, *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)*, und *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* werden in dieser PT-Aggregation nicht durchgeführt.

In der PT-Aggregation *Infusionsreaktionen* zeigen sich **Unterschiede zuungunsten** des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Im Behandlungsarm mit Daratumumab erleiden 28,6 % der Patienten *Jegliche unerwünschten Ereignisse*, 2,3 % *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*, 5,2 % *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)*, und 0,3 % *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*. Die Vergleichsbehandlung wird den Patienten nicht über eine Infusion verabreicht, daher treten dort keine *Infusionsreaktionen* auf und werden demzufolge auch nicht erhoben.

In der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* zeigen sich in der zeitadjustierten Analyse statistisch signifikante **Unterschiede zuungunsten** des Behandlungsarmes mit Daratumumab für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* (HR=1,43; 95 %-KI: [1,17; 1,75]; p=0,0004), *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* (HR=1,85; 95 %-KI: [1,27; 2,71]; p=0,0014) und *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* (HR=1,47; 95 %-KI: [1,03; 2,10]; p=0,0325). **Kein** statistisch signifikanter **Unterschied** zeigt sich für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*.

In dem High-Level Term *Periphere Neuropathien NEC* zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse ein statistisch signifikanter **Unterschied zugunsten** des Behandlungsarmes mit Daratumumab für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* (HR=0,75; 95 %-KI: [0,58; 0,96]; p=0,0245). **Keine** statistisch signifikanten **Unterschiede** zeigen sich für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*, *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*.

Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse

Anhand der Häufigkeit des Unterschiedes zwischen den Studienarmen und der Patientenrelevanz werden zwei *weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse* identifiziert. Hierbei handelt es sich um die SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* und die SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*.

In der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse ein statistisch signifikanter **Unterschied zuungunsten** des Behandlungsarmes mit Daratumumab für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* (HR=1,91; 95 %-KI: [1,43; 2,55]; p<0,0001). **Keine** statistisch signifikanten **Unterschiede** zeigen sich für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*, *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*.

Die SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* zählt zu den Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse und ist oben bereits beschrieben.

Subgruppenanalyse

Über alle Endpunkte betrachtet liegen Belege für eine Interaktion nur vereinzelt vor. Es ist kein Muster bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, die die Feststellung eines Effektunterschiedes in einer Subgruppe rechtfertigen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Keine Patientengruppe profitiert daher stärker oder geringer von der Therapie mit Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßige Vergleichstherapie. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- 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 herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-106: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-107: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichstherapie 1>	<Vergleichstherapie 2>	<Vergleichstherapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-108: 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-E. 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-E.

Tabelle 4-109: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-110: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

Tabelle 4-111: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-112: 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-E. 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-E.

Tabelle 4-113: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

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**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 4-114: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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.

4.3.2.3.2 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.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

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.

Die Aussagekraft der Nachweise zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, ergibt sich aus der multizentrischen, randomisierten, aktiv-kontrollierten, offenen Phase III-Studie ALCYONE, der Zulassungsstudie für Daratumumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet. Die Studie hat die Evidenzstufe 1b. Ihre Ergebnisse können aufgrund der vergleichbaren Patientencharakteristika mit dem deutschen Versorgungskontext auf diesen übertragen werden. Die Studie zeigt die Wirksamkeit und Sicherheit von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison im direkten Vergleich zu Bortezomib, Melphalan und Prednison. Zur Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden die Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit herangezogen. Das Verzerrungspotential auf Ebene der Endpunkte *Gesamtüberleben* und *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* wird als niedrig, das der Endpunkte *EQ-5D VAS*, *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen*, *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand* und *Funktionsskalen*, *Jegliche unerwünschten Ereignisse*, *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*, und *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* als hoch eingestuft. Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft. In der Gesamtschau ist die Aussagekraft der Studie ALCYONE für die zu beantwortende Fragestellung sehr hoch.

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.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet ergibt sich aus den Ergebnissen der Endpunkte, die in der Studie ALCYONE erhoben werden. Diese werden in die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit unterteilt und das Ausmaß des Zusatznutzens nach der vorgegebenen Kategorisierung bewertet.

Für die Studie ALCYONE werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ergebnisse der Auswertung von drei Datenschnitten berichtet.

Der **erste Datenschnitt** entspricht der zweiten Interimsanalyse wie im Statistischen Analyseplan vorgesehen (12.06.2017).

Der **zweite Datenschnitt** wurde von unabhängiger Stelle, der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA angefordert (12.10.2017).

Der **dritte Datenschnitt** wurde exakt ein Jahr nach dem ersten Datenschnitt angefertigt (12.06.2018) und wird unter anderem für eine Publikation auf der jährlich im Dezember stattfindenden Jahrestagung der *American Society of Hematology* genutzt.

Alle verfügbaren Endpunkte der unterschiedlichen Datenschnitte werden für alle drei Datenschnitte dargestellt. Der Zusatznutzen wird anhand des **dritten Datenschnittes** abgeleitet, da er die reifsten und belastbarsten Daten zeigt.

Tabelle 4-115: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten ALCYONE (D-VMP vs. VMP)	
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert zum 3. Datenschnitt *	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
Mortalität	
Gesamtüberleben 3. Datenschnitt	Wahrscheinlichkeit: Hinweis
NA vs. NA Monate HR=0,68 95 %-KI: [0,486; 0,949]; p=0,0234	Zusatznutzen, Ausmaß: Beträchtlich
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben (PFS) 3. Datenschnitt	
NA vs.19,1 Monate HR=0,43; 95 %-KI: [0,35; 0,54]; p<0,0001	
Zeit bis zur Krankheitsprogression 3. Datenschnitt	
NA vs.19,8 Monate HR=0,37; 95 %-KI: [0,29; 0,47]; p<0,0001	
Ansprechen 3. Datenschnitt	
≥CR: D-VMP 45,1 % vs. VMP 25,3 % OR=2,45; 95 %-KI: [1,78; 3,37]; p<0,0001	
≥VGPR: D-VMP 72,9 % vs. VMP 49,7 % OR=2,71; 95 %-KI: [1,98; 3,71]; p<0,0001	
≥PR (ORR): D-VMP 90,9 % vs. VMP 73,9 % OR=3,55; 95 %-KI: [2,30; 5,49]; p<0,0001	
Zeit bis zum ersten Ansprechen 3. Datenschnitt	
0,8 vs.1,4 Monate HR=1,79; 95 %-KI: [1,51; 2,11]; p <0,0001	
Dauer des Ansprechens 3. Datenschnitt	
NA vs. 21,1 Monate HR=0,43; 95 %-KI: [0,33; 0,56]; p <0,0001	
MRD-Negativität (10 ⁻⁵) 1. Datenschnitt	
22,3 % vs. 6,2 % OR=4,36; 95 %-KI: [2,64; 7,21]; p<0,0001	
Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie 3. Datenschnitt	Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
NA vs. 25,9 Monate HR=0,41; 95 %-KI: [0,32; 0,54]; p<0,0001	Zusatznutzen, Ausmaß: Nicht quantifizierbar
EQ-5D VAS 3. Datenschnitt - Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 7, ≥ 10	Kein Zusatznutzen
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten ALCYONE (D-VMP vs. VMP)	
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert zum 3. Datenschnitt *	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen 3. Datenschnitt – Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 10	Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt Zusatznutzen, Ausmaß: Gering
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - Verschlechterung, MCID ≥ 10 Fatigue	
NA vs. 15,9 Monate HR=0,74; 95 %-KI: [0,58; 0,94]; p=0,0150	
In weiteren Skalen keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung	Kein Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität 3. Datenschnitt	
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 10	Kein Zusatznutzen
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung	
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 10	Kein Zusatznutzen
Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Daratumumab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung	
Verträglichkeit 3. Datenschnitt	
Schwerwiegende UE	Kein Schaden
NA vs. NA Monate HR=1,20; 95 %-KI: [0,93; 1,54]; p=0,1540	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	Kein Schaden
0,6 vs. 1,0 Monate HR=1,07; 95 %-KI: [0,90; 1,27]; p=0,4315	
UE, die zum Therapieabbruch führen	Wahrscheinlichkeit: Hinweis Zusatznutzen, Ausmaß: Beträchtlich
NA vs. NA Monate HR=0,48; 95 %-KI: [0,26; 0,86]; p=0,0134	
Weitere Betrachtungen zu unerwünschten Ereignissen	
SOC <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> Jegliche UE HR=1,43; 95 %-KI: [1,17; 1,75]; p=0,0004 PT <i>Pneumonie</i> Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) HR=1,47; 95 %-KI: [1,03; 2,10]; p=0,0325	
SOC <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</i> Jegliche UE HR=1,91; 95 %-KI: [1,43; 2,55]; p<0,0001	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten ALCYONE (D-VMP vs. VMP)	
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert zum 3. Datenschnitt *	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
HLT <i>Periphere Neuropathien NEC</i> <i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> D-VMP n/N=0/346; (0 %) vs. VMP n/N=7/354; (2 %) PT-Aggregation <i>Infusionsreaktionen</i> <i>Jegliche UE</i> D-VMP n/N=99/346; (28,6%)	
Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; D-VMP: Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; HLT: Begriff hoher Ebene (High Level Term); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; NEC: Nicht an anderer Stelle klassifiziert (not elsewhere classified); OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SMQ: Standardisierte MedDRA Abfrage (standardised MedDRA Queries); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); VMP: Bortezomib+Melphalan+Prednison; vs: versus. *. Es werden die Ergebnisse der Endpunkte zum 3. Datenschnitt berichtet, bis auf den Endpunkt MRD-Negativität (10⁻⁵), der zum 1. Datenschnitt berichtet wird.	

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Verlängerung des *Gesamtüberlebens*, d. h. die Verzögerung des Ereignisses Tod, ist ein unbestritten patientenrelevanter Endpunkt und das primäre Therapieziel. Nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 27,79 Monaten wird das mediane *Gesamtüberleben* in der Studie ALCYONE in keinem Studienarm erreicht. Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 32 % zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,68; 95 %-KI: [0,486; 0,949]; p=0,0234).

In der Nutzenkategorie **Mortalität** ergibt sich aufgrund einer moderaten Verlängerung der Überlebensdauer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der dadurch bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Morbidität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, der *EQ-5D VAS* und den *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* abgeleitet. Außerdem werden die klinisch relevanten Endpunkte *PFS*, *Ansprechen*, *Zeit bis zum ersten Ansprechen* und *Dauer des Ansprechens*, Erreichen der *MRD-Negativität*, und *Zeit bis zur Krankheitsprogression* dargestellt.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

In Verbindung mit dem Ansprechen auf eine Therapie stellt auch *PFS* einen wichtigen Parameter dar, der Arzt und Patient als wertvoller Indikator für den Erfolg einer Therapie dient. Das mediane PFS wird in der Studie ALCYONE in dem Behandlungsarm mit Daratumumab noch nicht erreicht. Im Kontrollarm beträgt das mediane PFS 19,1 Monate. Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich eine statistisch hoch signifikante Reduktion des Risikos eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben um 57 % zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,43; 95 %-KI: [0,35; 0,54]; p<0,0001).

Zeit bis zur Krankheitsprogression

Die *Zeit bis zur Krankheitsprogression* ist ein weiterer Endpunkt, der in klinischen Studien erhoben wird, um das Gesamtüberleben beim progredienten Multiplen Myelom zu prognostizieren (3). In der Studie ALCYONE werden im Behandlungsarm mit Daratumumab 104 Ereignisse beobachtet (29,7 %), während im Kontrollarm 195 Ereignisse auftreten (54,8 %). Die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression wird im Behandlungsarm mit Daratumumab nicht erreicht und beträgt 19,8 Monate im Kontrollarm. Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich eine statistisch hoch signifikante Reduktion des Risikos eine Krankheitsprogression zu erleiden um 63 % zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,37; 95 %-KI: [0,29; 0,47]; p<0,0001).

Ansprechen

Ansprechraten ($\geq CR/\geq VGPR/\geq PR$ (ORR)): Das Ansprechen auf die Therapie ist der erste messbare Erfolg einer Behandlung und gibt Auskunft über die Wirksamkeit und den Erfolg einer Therapie. Die Reduktion der Myelomzellen im Knochenmark und die damit einhergehende Verminderung der Tumorlast ist wesentlich, um die krankheitsassoziierte Morbidität und die damit verbundene Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu verringern. Der Reduktion der Myelomzellen folgt kausal die Verringerung der Produktion organschädigender M-Proteine. In der Studie ALCYONE zeigt der Behandlungsarm mit Daratumumab im Vergleich zum Kontrollarm für die Ansprechraten $\geq CR$, $\geq VGPR$ und $\geq PR$ einen statistisch hoch signifikanten Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab.

$\geq CR$: D-VMP 45,1 % vs. VMP 25,3 %; OR=2,45; 95 %-KI: [1,78; 3,37]; $p<0,0001$
 $\geq VGPR$: D-VMP 72,9 % vs. VMP 49,7 %; OR=2,71; 95 %-KI: [1,98; 3,71]; $p<0,0001$
 $\geq PR$ (ORR): D-VMP 90,9 % vs. VMP 73,9 %; OR=3,55; 95 %-KI: [2,30; 5,49]; $p<0,0001$

Zeit bis zum ersten Ansprechen: Das Ansprechen soll möglichst rasch und umfassend erfolgen, da sich mit der raschen Verringerung der Tumorlast eine schnelle Besserung der krankheitsassoziierten Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität einstellt. Somit ist die *Zeit bis zum ersten Ansprechen* ein relevanter Wirksamkeitsendpunkt in der Therapie des Multiplen Myeloms. In der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zum ersten Ansprechen* kann ein Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab im Vergleich zum Kontrollarm beobachtet werden. Die mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen beträgt dabei 0,8 Monate im Behandlungsarm mit Daratumumab und 1,4 Monate im Kontrollarm. Dieser Unterschied ist statistisch hoch signifikant (HR=1,79; 95 %-KI: [1,51; 2,12]; $p<0,0001$).

Dauer des Ansprechens: Je länger die Zeitspanne anhält, in der die Gefahr einer Krankheitsprogression reduziert wird, desto mehr profitiert der Patient von der Therapie. Sowohl die Tiefe des Ansprechens als auch die Dauer des Ansprechens sind prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben der betroffenen Patienten (4). Im Endpunkt *Dauer des Ansprechens* zeigt sich ein Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab gegenüber dem Kontrollarm. Die mediane Dauer des Ansprechens wird in dem Behandlungsarm mit Daratumumab nicht erreicht und beträgt 21,1 Monate im Kontrollarm. Dieser Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab ist statistisch hoch signifikant (HR=0,43; 95 %-KI: [0,33; 0,56]; $p<0,0001$).

MRD-Negativität

Die *MRD-Negativität* wird inzwischen als wichtigster Marker für ein tiefes Ansprechen, verlängertes PFS und Gesamtüberleben angesehen (5-7). Sie kann als neuer Endpunkt nach Ansicht der EMA zur Bewertung des Ansprechens in Studien aufgenommen und für die Zulassung herangezogen werden (8). Auch der G-BA sieht in der MRD-Negativität bei unbehandelten Patienten mit Multiplem Myelom einen Prognosefaktor und befürwortet eine Darstellung der Ergebnisse (9). Eine entsprechende Empfehlung findet sich auch in den Leitlinien der ESMO 2017 und des NCCN 2017 (5, 10, 11). Im Behandlungsarm mit Daratumumab erreichen bei einem Schwellenwert von 10^{-5} Zellen 78 Patienten (22,3 %) eine *MRD-Negativität*, während es im Kontrollarm 22 Patienten (6,2 %) sind. Dieser Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab ist statistisch hoch signifikant (OR=4,36; 95 %-KI: [2,64; 7,21]; $p<0,0001$).

Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie

Die Einleitung der Rezidivtherapie markiert den Zeitpunkt, zu dem infolge einer Krankheitsprogression eine spürbare Symptomatik bzw. bedrohliche Komplikation vorliegt oder als unmittelbar drohend anzunehmen ist. In der Studie ALCYONE haben im Behandlungsarm mit Daratumumab 90 Patienten (25,7 %) und im Kontrollarm 171 Patienten (48,0 %) eine nächste Myelomtherapie begonnen. Die mediane Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie wird in dem Behandlungsarm mit Daratumumab nicht erreicht und beträgt 25,9 Monate im Kontrollarm. Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich eine statistisch hoch signifikante Reduktion des Risikos eine nachfolgende Myelomtherapie zu erhalten um 59 % zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,41; 95 %-KI: [0,32; 0,54]; $p<0,0001$). Der Vorteil im Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* stellt eine relevante Vermeidung von belastender Symptomatik dar. Wegen der erhöhten Ergebnisunsicherheit infolge der fehlenden Dokumentation der patientenindividuellen Entscheidungsgründe für die Einleitung der nachfolgenden Myelomtherapie wird keine Quantifizierung des Zusatznutzens vorgenommen.

Aufgrund der Vermeidung schwerwiegender Symptome durch die Verlängerung der Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

EQ-5D VAS

In der VAS des EQ-5D schätzen die Studienteilnehmer ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 100 (bester Gesundheitszustand) bis 0 (schlechtester Gesundheitszustand) ein. Für den mit der VAS gemessenen Gesundheitszustand wird für die Studie ALCYONE die Zeit bis zur Verbesserung als auch bis zur Verschlechterung analysiert, wobei jeweils sowohl eine MCID von mindestens sieben als auch von mindestens zehn Punkten berücksichtigt wird. In keinem Item wird ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt, daher ergibt sich **kein Beleg für einen Zusatznutzen**.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Symptome werden anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 als ein spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur Messung der Lebensqualität und krankheitsbezogener Symptome erfasst. Diese erfragen die Empfindung von *Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe* und *Finanzielle Schwierigkeiten* der Studienteilnehmer. Der Ergebniswert ist zwischen 0 und 100 skaliert, wobei in den Symptomskalen eine höhere Punktzahl einer Verschlechterung entspricht (12). Für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 werden für die Studie ALCYONE die Zeit bis zur Verbesserung als auch bis zur Verschlechterung analysiert, wobei jeweils eine MCID von mindestens zehn Punkten berücksichtigt wird, was eine patientenrelevante Veränderung darstellt.

Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue* zeigt in der Zeit bis zur Verschlechterung einen statistisch signifikanten Unterschied um eine MCID ≥ 10 zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomskala Fatigue wird in dem Behandlungsarm mit Daratumumab nicht erreicht und beträgt 15,9 Monate im Kontrollarm. Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos einer Verschlechterung des Symptoms Fatigue um 26 % zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,74; 95 %-KI: [0,58; 0,94]; p=0,0150). In der Symptomskala Fatigue berichtet der Patient, inwieweit er sich ausruhen muss, müde ist oder sich schwach fühlt. Für Patienten ist die Fatigue sehr belastend und sie werden dadurch in ihrer Alltagsaktivität stark einschränkt, daher stellt es ein schwerwiegendes Symptom dar.

Für alle weiteren Subskalen sind keine signifikanten Unterschiede bei der Zeit bis zur Verbesserung oder Verschlechterung zwischen den Studienarmen zu beobachten.

Aufgrund der Verringerung des schwerwiegenden Symptoms Fatigue ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Zusammenfassung Morbidität

In der Nutzenkategorie **Morbidität** zeigt sich für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie* eine deutliche Risikoreduktion um 59 % zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Aufgrund der Vermeidung schwerwiegender Symptome durch die Verlängerung der Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie ergibt sich **ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**. Der Endpunkt *EORTC-QLQ-C30 Symptomskala Fatigue* zeigt in der Zeit bis zur Verschlechterung eine Risikoreduktion um 26 % zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Aufgrund der Verringerung des schwerwiegenden Symptoms Fatigue ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**. In der *EQ-5D VAS* zeigen sich zwischen den Studienarmen keine Unterschiede, daher ergibt sich **kein Beleg für einen Zusatznutzen**. Zusätzlich zeigt sich in der Studie ALCYONE in dem primären Endpunkt *PFS* eine deutliche Risikoreduktion um 57 %, eine hohe Ansprechrates, lange Ansprechdauer und ein tiefes Ansprechen, jeweils zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab.

Insgesamt ergibt sich damit in der Nutzenkategorie **Morbidität** aufgrund der Verringerung des schwerwiegenden Symptoms Fatigue sowie der Vermeidung schwerwiegender Symptome durch die Verlängerung der Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der dadurch bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, mindestens geringen Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC-QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand Funktionsskalen

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studienteilnehmer wird anhand des EORTC QLQ-C30 in den Subskalen *Allgemeiner Gesundheitszustand* und den Funktionsskalen *Physische Funktion*, *Rollenfunktion*, *Emotionales Befinden*, *Soziale Funktion* und *Kognitive Funktion* abgeleitet. Die Skalierung bezieht sich auf Punkte zwischen 0 und 100, eine höhere Punktzahl entspricht einer Verbesserung in den Subskalen (12). Für die Subskalen des EORTC QLQ-C30 wird für beide Studien die Zeit bis zur Verbesserung als auch bis zur Verschlechterung analysiert, wobei jeweils eine MCID von mindestens zehn Punkten berücksichtigt wird. In keinem Item wird ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt, daher ergibt sich **kein Beleg für einen Zusatznutzen**.

In der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigt sich in dem *EORTC-QLQ-C30* zwischen den Studienarmen kein Unterschied, somit ergibt sich **kein Beleg für einen Zusatznutzen**.

Verträglichkeit

Die Bedeutung unerwünschter Ereignisse ist abhängig von ihrem Schweregrad, der Häufigkeit sowie der Reversibilität ihrer Symptome. Insbesondere schwerwiegende und irreversible unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Gegenstand der Entscheidung über die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln im Rahmen ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung. Die unerwünschten Ereignisse können dabei aufgrund ihrer Symptomatik unmittelbar die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussen. Zusätzlich können unerwünschte Ereignisse zu einer Veränderung oder zum Absetzen der ursprünglich gewählten Therapie führen, was mit einer verringerten Wirksamkeit der Behandlung einhergehen kann.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der zeitadjustierten Auswertung der *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* (HR=1,20; 95 %-KI: [0,93; 1,54]; p=0,1540). Unterschiede in einzelnen SOC oder PT beruhen auf den unterschiedlichen Sicherheitsprofilen der Therapien im Vergleich zueinander. Werden die einzelnen SOC und PT zur Gesamtbetrachtung aufsummiert, gleichen sich die Unterschiede in den Studienarmen aus. Trotz Hinzunahme einer zusätzlichen hochwirksamen Substanz zu einem bestehenden Therapieregime ergibt sich **kein Beleg für einen Schaden**.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der zeitadjustierten Auswertung der *Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* (HR=1,07; 95 %-KI: [0,90; 1,27]; p=0,4315). Unterschiede in einzelnen SOC oder PT beruhen auf den unterschiedlichen Sicherheitsprofilen der Therapien im Vergleich zueinander. Werden die einzelnen SOC und PT zur Gesamtbetrachtung gegenübergestellt, gleichen sich die Unterschiede in den Studienarmen aus. Trotz Hinzunahme einer zusätzlichen hochwirksamen Substanz zu einem bestehenden Therapieregime ergibt sich **kein Beleg für einen Schaden**.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen

Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Therapie abubrechen um 52 % zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab (HR=0,48; 95 %-KI: [0,26; 0,86]; p=0,0134). Im Behandlungsarm mit Daratumumab haben 22 Patienten (6,4 %) und im Kontrollarm 33 Patienten (9,3 %) aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Therapie abgebrochen. Häufigste SOC, die als Grund für den Abbruch der gesamten Therapie genannt wird, ist *Erkrankung des Nervensystems*, die ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Daratumumab zeigt. Im Behandlungsarm mit Daratumumab bricht ein Patient und im Kontrollarm brechen 13 Patienten die Therapie ab (HR=0,08; 95 %-KI: [0,01; 0,59]; p=0,0135). Hier zeigt sich somit eine Risikoreduktion um 92 %, die in der Größenordnung eines dramatischen Effektes liegt. Die Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse in der HLT *Periphere Neuropathie NEC* bestätigen dies ebenfalls. Insgesamt erhöht dies die Ergebnissicherheit des gesamten Endpunktes, sodass eine Anhebung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen von einem Anhaltspunkt auf einen Hinweis gerechtfertigt erscheint.

Das verminderte Auftreten von Polyneuropathien im Behandlungsarm mit Daratumumab in der Studie ALCYONE ist konsistent mit den Erfahrungen aus anderen Studien, in denen Daratumumab mit einer Bortezomib-haltigen Kombinationstherapie untersucht wurde. So brachen auch in der Studie CASTOR im Behandlungsarm mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (DVd) weniger Patienten die Therapie aufgrund einer peripheren sensorischen Neuropathie ab als im Kontrollarm mit Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Vd) (DVd n=1 (0,4 %) vs. Vd n=6 (2,5 %)) (13).

Aufgrund der bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen, die sich in dem Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* widerspiegeln, ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Weitere Betrachtungen zu unerwünschten Ereignissen

In diesem Abschnitt werden zum einen die relevanten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*; HLT *Periphere Neuropathien NEC*; PT-Aggregation *Infusionsreaktionen*) betrachtet. Zum anderen wird die SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* aufgrund der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Studienarmen in der Kategorie *Jegliche unerwünschten Ereignisse* untersucht.

SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

In der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* treten Nachteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab im Vergleich zum Kontrollarm in den Kategorien *Jegliche unerwünschten Ereignisse* (HR=1,43; 95 %-KI: [1,17; 1,75]; p=0,0004), *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* (HR=1,85; 95 %-KI: [1,27; 2,71]; p=0,0014) und *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* (HR=1,47; 95 %-KI: [1,03; 2,10]; p=0,0325) auf. In der Kategorie *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* tritt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für den Behandlungsarm mit Daratumumab im Vergleich zum Kontrollarm (D-VMP n=5 vs. VMP n=6) auf.

Weiterhin werden die PT *Infektion der oberen Atemwege* und PT *Pneumonie* untersucht, da sie statistisch signifikante Unterschiede in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* zeigen. In der Kategorie *Jegliche unerwünschten Ereignisse* treten Nachteile in der PT *Infektion der oberen Atemwege* (HR=1,78; 95 %-KI: [1,25; 2,53]; p=0,0014) und *Pneumonie* (HR=2,86; 95 %-KI: [1,64; 4,97]; p=0,0002) für den Behandlungsarm mit Daratumumab im Vergleich zum Kontrollarm auf. In den Kategorien *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* (HR=1,85; 95 %-KI: [1,27; 2,71]; p=0,0014) und *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* (HR=1,47; 95 %-KI: [1,03; 2,10]; p=0,0325) treten Nachteile in der PT *Pneumonie* für den Behandlungsarm mit Daratumumab im Vergleich zum Kontrollarm auf. In der Kategorie *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* zeigen sich weder für die PT *Infektion der oberen Atemwege* noch der *Pneumonie*) Vorteile oder Nachteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab im Vergleich zum Kontrollarm.

Klinische Betrachtung

In der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* und PT *Infektion der oberen Atemwege* tritt der Schaden überwiegend in nicht schweren bzw. nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen mit einem CTCAE-Grad 1-2 auf. In der PT *Pneumonie* tritt der Schaden überwiegend in schweren bzw. schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen auf. Unerwünschte Ereignisse führen sowohl in dieser SOC als auch in dem PT *Infektion der oberen Atemwege* und *Pneumonie* nur selten zu Therapieabbrüchen, sodass diese als gut kontrollierbar und behandelbar erachtet werden können.

Die klinische Betrachtung des Schadens in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, sowie der PT *Infektion der oberen Atemwege* zeigt, dass diese nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend sind und als gut kontrollier- und behandelbar erachtet werden können. Der Schaden ist daher unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung von geringerer Bedeutung. Die klinische Betrachtung des Schadens in der PT *Pneumonie* zeigt, dass dieser schwer bzw. schwerwiegend ist aber als gut kontrollier- und behandelbar erachtet werden kann. Der Schaden ist auch unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung als beträchtlich zu bewerten.

SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums:

In der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* treten Nachteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab im Vergleich zum Kontrollarm nur in der Kategorie *Jegliche unerwünschten Ereignisse* (HR=1,91; 95 %-KI: [1,43; 2,55]; $p<0,0001$) auf. In der Kategorie *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* zeigt sich weder ein Nachteil noch Vorteil für den Behandlungsarm mit Daratumumab im Vergleich zum Kontrollarm auf (D-VMP n=3 vs. VMP n=4).

Weiterhin werden die PT *Husten*, *Dyspnoe* und *Bronchospasmus* untersucht, da sie statistisch signifikante Unterschiede in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* zeigen. Nur in der Kategorie *Jegliche unerwünschten Ereignisse* treten Nachteile für die PT *Husten* (HR=1,77; 95 %-KI: [1,10; 2,85]; $p=0,0177$), *Dyspnoe* (HR=2,60; 95 %-KI: [1,46; 4,65]; $p=0,0012$) und *Bronchospasmus* (HR=9,74; 95 %-KI: [1,24; 76,42]; $p=0,0303$) für den Behandlungsarm mit Daratumumab im Vergleich zum Kontrollarm auf. In der Kategorie *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* zeigt sich in keinem PT ein Nachteil oder Vorteil für den Behandlungsarm mit Daratumumab im Vergleich zum Kontrollarm.

Klinische Betrachtung

Sowohl in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* als auch in den PT *Husten*, *Dyspnoe* und *Bronchospasmus* tritt der Schaden überwiegend in nicht schweren bzw. nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen mit einem CTCAE-Grad 1-2 auf. Unerwünschte Ereignisse führen sowohl in dieser SOC als auch in den PT nur selten zu Therapieabbrüchen, sodass diese als gut kontrollier- und behandelbar erachtet werden können.

Die klinische Betrachtung des Schadens in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* als auch in den PT *Husten*, *Dyspnoe* und *Bronchospasmus* zeigt, dass diese nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend sind sowie als gut kontrollier- und behandelbar erachtet werden können. Die Schäden sind daher unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung von geringerer Bedeutung.

HLT *Periphere Neuropathien NEC*:

In dem HLT *Periphere Neuropathien NEC* tritt ein Vorteil für den Behandlungsarm mit Daratumumab im Vergleich zum Kontrollarm in den Kategorien *Jegliche unerwünschten Ereignisse* (HR=0,75; 95 %-KI: [0,58; 0,96]; p=0,0245) und *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* (D-VMP n=0 vs. VMP n=7; RD= -2,00 % [-3,40 %; -0,50 %] p=0,0080) auf.

Weiterhin wird die PT *Periphere sensorische Neuropathie* untersucht, da sie statistisch signifikante Unterschiede in der HLT *Periphere Neuropathien NEC* zeigt. In den Kategorien *Jegliche unerwünschten Ereignisse* (HR=0,73; 95 %-KI: [0,55; 0,95]; p=0,0195), *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* (HR=0,35; 95 %-KI: [0,13; 0,977]; p=0,0450) und *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* (D-VMP n=0 vs. VMP n=6; RD= -1,70 % [-3,00 %; -0,30 %] p=0,0144) zeigt die PT *Periphere sensorische Neuropathie* einen Vorteil für den Behandlungsarm mit Daratumumab im Vergleich zum Kontrollarm auf.

Klinische Betrachtung

Sowohl in der HLT *Periphere Neuropathien NEC* als auch in der PT *Periphere sensorische Neuropathie* tritt ein Zusatznutzen überwiegend in der Verringerung bzw. Vermeidung von nicht schweren bzw. nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen mit einem CTCAE-Grad 1-2 auf. Unerwünschte Ereignisse führen sowohl in dieser SOC als auch in der PT zwar nur selten zu Therapieabbrüchen, jedoch stellen sie nur einen Ausschnitt aus der übergeordneten SOC *Erkrankungen des Nervensystems* dar. Insgesamt stammen mehr als die Hälfte der Therapieabbrüche der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* aus der HLT *Periphere Neuropathien NEC*. Der Zusatznutzen in dem Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* beruht zum großen Teil auf den Unterschieden der Therapieabbrüche in der HLT *Periphere Neuropathien NEC*, sodass der Zusatznutzen auch unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung in der HLT *Periphere Neuropathien NEC* von relevanter Bedeutung ist.

PT-Aggregation *Infusionsreaktionen*:

In der PT-Aggregation *Infusionsreaktionen* treten Nachteile für den Behandlungsarm mit Daratumumab im Vergleich zum Kontrollarm in allen Kategorien auf. Da die Behandlung im Kontrollarm ohne Infusion erfolgt, können diese unerwünschten Ereignisse dort nicht auftreten und werden daher auch nicht erhoben. Eine Beurteilung anhand von Effektmaßen ist daher nicht sinnvoll, daher werden die Anzahl der Patienten und der Anteil an Patienten angegeben, bei denen Infusionsreaktionen auftreten.

Jegliche unerwünschten Ereignisse: n/N=99/346; (28,6%)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: n/N=8/346; (2,3%)

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3): n/N=18/346; (5,2%)

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen: n/N=1/346; (0,3%)

Bei weniger als einem Drittel der Patienten treten Infusionsreaktionen auf, die Mehrzahl (82 %) dieser Patienten hatten ein Ereignis CTCAE-Grad 1 oder 2. Die meisten Patienten erfahren die Infusionsreaktionen während der ersten Infusion von Daratumumab.

Klinische Betrachtung

In der PT-Aggregation *Infusionsreaktionen* tritt der Schaden überwiegend in nicht schweren bzw. nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen mit einem CTCAE-Grad 1-2 auf. Unerwünschte Ereignisse führen in dieser PT-Aggregation nur in einem Fall zu einem Therapieabbruch, so dass diese als gut kontrollier- und behandelbar erachtet werden können.

Die klinische Betrachtung der Schäden in der PT-Aggregation *Infusionsreaktionen* zeigt, dass diese nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend sind sowie als gut kontrollier- und behandelbar erachtet werden können. Die Schäden sind daher unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung von geringerer Bedeutung.

Gesamtschau der weiteren Betrachtungen zu unerwünschten Ereignissen

Insgesamt spiegeln die betrachteten unerwünschten Ereignisse einen Ausschnitt der unterschiedlichen Verträglichkeitsprofile der beiden Studienarme wider. Anhand dieses Ausschnitts können besondere Gefahren oder besonderer Nutzen der Verträglichkeitsprofile näher beleuchtet werden. In dieser Betrachtung zu unerwünschten Ereignissen zeigen sich sowohl Zusatznutzen als auch Schaden.

Es zeigt sich ein relevanter Zusatznutzen, der sowohl in der HLT *Periphere Neuropathien NEC* als auch in der PT *Periphere sensorische Neuropathie* in den Kategorien *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* auftritt. In der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* tritt ein Schaden auf, der in den *Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* durch die PT *Pneumonie* verursacht wird. Der Schaden in den SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* und der PT-Aggregation *Infusionsreaktionen*, tritt überwiegend in den unerwünschten Ereignissen CTCAE-Grad 1-2 auf.

Zusammenfassung Verträglichkeit

In der Nutzenkategorie **Verträglichkeit** zeigen sich für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*, und *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* zwischen den Studienarmen keine Unterschiede, daher ergibt sich jeweils **kein Beleg für einen Schaden**. Die *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* zeigen eine deutliche Risikoreduktion um 52 % zugunsten des Behandlungsarmes mit Daratumumab. Aufgrund der relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Die weiteren Betrachtungen von unerwünschten Ereignissen zeigen Zusatznutzen und Schaden in dem Behandlungsarm mit Daratumumab. So zeigt sich insbesondere ein Schaden in der PT *Pneumonie*. In der Gesamtbetrachtung aller *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*, und *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* zeigt sich jedoch kein Unterschied. In den SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* und der PT-*Aggregation Infusionsreaktionen* zeigt sich ein Schaden der vorwiegend CTCAE-Grad 1-2 umfasst. Ein Zusatznutzen ergibt sich in der PT *Periphere sensorische Neuropathie*. In der Gesamtbetrachtung der *Unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* zeigt sich hier ein Vorteil der insbesondere durch diese PT hervorgerufen wird. Insgesamt zeigt sich für die Behandlung mit Daratumumab ein Vorteil aufgrund von *Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen*. Der Unterschied in den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen wird in keiner PT außer der *Peripheren sensorischen Neuropathie* beobachtet. Daher erscheint eine Herabstufung des beträchtlichen Zusatznutzens in den *Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen* wegen der Nachteile in anderen SOC oder PT nicht gerechtfertigt.

Insgesamt ergibt sich damit in der Nutzenkategorie **Verträglichkeit** aufgrund der bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen durch die Verringerung der *unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der dadurch bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zeigen keine Anzeichen von Effektunterschieden in den aufgeführten Subgruppen. Belege für eine Interaktion treten bei allen Endpunkten nur vereinzelt auf. Es ist kein Muster der Belege für eine Interaktion bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, die einen Nachweis eines Effektunterschiedes in einer Subgruppe rechtfertigen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Keine Patientengruppe profitiert daher stärker oder geringer von der Therapie mit Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

Gesamtschau

Daratumumab zeigt in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Endpunkt Gesamtüberleben eine Risikoreduktion um 32 %. In der **Nutzenkategorie Mortalität** ergibt sich aufgrund einer moderaten Verlängerung der Überlebensdauer ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**. In der **Nutzenkategorie Morbidität** führt die Kombination mit Daratumumab zur Verringerung des schwerwiegenden Symptomes Fatigue sowie zur Verringerung schwerwiegender Symptome durch die Verlängerung der Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie. Aufgrund der nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, mindestens geringen Zusatznutzen**.

In der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigt sich zwischen den Studienarmen kein Unterschied, somit ergibt sich **kein Beleg für einen Zusatznutzen**. In der **Nutzenkategorie Verträglichkeit** zeigt sich eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen durch die Verringerung der unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, was in dieser Nutzenkategorie zu einem **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** führt. Die Ergebnisse gelten für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen. Daher ergibt sich aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

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 4-116: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

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 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

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

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

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

54767414MMY3007 (NCT02195479, ALCYONE)
A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy
Studiendokumente
Studienprotokoll 54767414MMY3007 (55)
Statistischer Analyseplan 54767414MMY3007 (77)
Studienbericht 54767414MMY3007 (1. Datenschnitt: 12.06.2017) (45)
120-Tage-Sicherheitsbericht 54767414MMY3007 (2. Datenschnitt: 12.10.2017) (53)
Bericht zum 3. Datenschnitt 54767414MMY3007 (3. Datenschnitt: 12.06.2018) (54)
Janssen Zusatzanalysen (73)
Publikationen
Mateos et al. 2018 (1)
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT02195479 (48)
WHO ICTRP NCT02195479 (49, 50)
EU CT EudraCT 2014-002272-88 (51)
PharmNet.Bund 2014-002272-88 (52)

4.7 Referenzliste

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

1. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. *Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma*. New England Journal of Medicine. 2018;378(6):518-28.
2. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses*. Stand: 05. Juli 2018. 2018.
3. Tricot G, Reiner M, Sawyer J, Crowley J, Barlogie B. *A Complete Remission (CR) Is Not a Prerequisite for Prolonged Survival after Autotransplants for Multiple Myeloma*. Blood. 2005;104.
4. Lonial S, Anderson KC. *Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma*. Leukemia. 2014;28:258-68.
5. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. *International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma*. The Lancet Oncology. 2016;17:e328-e46.
6. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, Owen RG, Child JA, Thakurta A, et al. *Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis*. Journal of the American Medical Association Oncology. 2017;3:28-35.
7. Landgren O, Gormley N, Turley D, Owen RG, Rawstron A, Paiva B, et al. *Flow cytometry detection of minimal residual disease in multiple myeloma: Lessons learned at FDA-NCI roundtable symposium*. American Journal of Hematology. 2014;89:1159-60.
8. EMA. European Medicines Agency. *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the use of minimal residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies*. 26 July 2018. EMA/CHMP/459559/2018 Draft. 2018.
9. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2018-B-052*. Datum: 28. Mai 2018. 2018.
10. Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Chandler JC, et al. *Multiple Myeloma, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2017;15(2):230-69.
11. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. *Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology. 2017.
12. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. Journal of the National Cancer Institute. 1993;85:365-76.

13. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Daratumumab (Darzalex®). Modul 4 A - Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.* 2017.
14. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.* Stand: September 2018. 2018.
15. BMJV. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV.* Stand: Mai 2017. 2010.
16. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Am-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-019.* Datum: 06. Mai 2014. 2014.
17. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 204-B-019.* Datum: 30. September 2015. 2015.
18. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2018-B-090.* Datum: 28. Mai 2018. 2018.
19. BMJV. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. *Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477).* Stand: 17.08.2017. 1988.
20. Lefebvre C ME, Glanville J. *Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision).* Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0: The Cochrane Collaboration; 2011.
21. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE.* Journal of the Medical Library Association. 2006;94:451-5.
22. Sonneveld P, Broijl A. *Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma.* Haematologica. 2016;101:396-406.
23. Pazdur R. *Endpoints for assessing drug activity in clinical trials.* Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.
24. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Multiples Myelom - Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen.* 2018 [08.08.2018]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/pdf/index.pdf>.
25. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. *International uniform response criteria for multiple myeloma.* Leukemia. 2006;20:1467-73.
26. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. *International uniform response criteria for multiple myeloma.* Leukemia. 2007;21:1134.
27. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. *Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1.* Blood. 2011;117:4691-5.

28. Mailankody S, Korde N, Lesokhin AM, Lendvai N, Hassoun H, Stetler-Stevenson M, et al. *Minimal residual disease in multiple myeloma: bringing the bench to the bedside*. Nature Reviews Clinical Oncology. 2015;12:286-95.
29. Martinez-Lopez J, Lahuerta JJ, Pepin F, Gonzalez M, Barrio S, Ayala R, et al. *Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma*. Blood. 2014;123:3073-9.
30. Paiva B, van Dongen JJM, Orfao A. *New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma*. Blood. 2015;125:3059-68.
31. Goldschmidt H, Raab MS, Neben K, Weisel K, Schmidt-Wolf IGH. *Strategien beim rezidivierten/refraktären multiplen Myelom*. Der Onkologe. 2014;20:250-6.
32. EMA. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). *Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man*. 25 February 2016. EMA/CHMP/205/95 Rev.5. 2016.
33. FDA. Food and Drug Administration. *Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints the Approval of Cancer Drugs and Biologics*. Stand: Mai 2007. 2007.
34. DGHO. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., *Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Band 2. Stand: August 2013*. 2013.
35. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A. *Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D)*. British Journal of Rheumatology. 1997;36:551-9.
36. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Ivacaftor. Datum der Veröffentlichung: 15. November 2012*. 2012.
37. EORTC Data Center. *EORTC QLQ-C30 Scoring Manual*. 2001.
38. Groenvold M, Klee MC, Sprangers MA, Aaronson NK. *Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement*. Journal of Clinical Epidemiology. 1997;50:441-50.
39. Cohen J. *A coefficient of agreement for nominal scales*. Educational and Psychological Measurement. 1960;20:37-46.
40. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. *Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire*. Journal of Clinical Oncology. 1995;13:1249-54.
41. Zeng L, Chow E, Zhang L, Tseng LM, Hou MF, Fairchild A, et al. *An international prospective study establishing minimal clinically important differences in the EORTC QLQ-BM22 and QLQ-C30 in cancer patients with bone metastases*. Supportive Care in Cancer. 2012;20:3307-13.
42. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. *Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores*. Journal of Clinical Oncology. 1998;16:139-44.
43. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wirkstoff Carfilzomib. Datum: 25. April 2016*. 2016.
44. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *IQWiG-Berichte Nr. 367, Carfilzomib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: Februar 2016*. 2016.

45. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Study Report. A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy; Protocol 54767414MMY3007; Phase 3. JNJ-54767414 (daratumumab). 31 October 2017.* 2017.
46. CHMP. *Committee for Medicinal Products for Human Use. Extension of indication variation assessment report. CHMP Request for Supplementary Information. Daratumumab (Darzalex). EMEA/H/C/004077/II/0011.* 2018.
47. IQWiG. *Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017.* 2017.
48. Janssen Research & Development LLC. *ClinicalTrials.gov: A Study of Combination of Daratumumab and Velcade (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (DVMP) Compared to Velcade Melphalan-Prednisone (VMP) in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma, NCT02195479.* 2018.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02195479?term=NCT02195479&rank=1>.
49. Janssen Research & Development LLC. *WHO ICTRP: A Study of Combination of Daratumumab and Velcade (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (DVMP) Compared to Velcade Melphalan-Prednisone (VMP) in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma, NCT02195479.* 2018.
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02195479>.
50. Janssen Pharmaceutical K.K. *WHO ICTRP: A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for Highdose Therapy, JapicCTI-163124 (NCT02195479).* 2018.
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163124>.
51. Janssen-Cilag International NV. *ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy, EudraCTR2014-002272-88.* 2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002272-88.
52. Janssen-Cilag International NV. *PharmNetBund: A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy, EudraCTR2014-002272-88.* 2015.
53. Janssen Research & Development LLC. *120-Day Safety Update. Daratumumab Treatment for Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma who are Ineligible for Autologous Stem Cell Transplant; JNJ-54767414 (daratumumab).* 09 February 2018. 2018.
54. Janssen Research & Development LLC. *Bericht zum 3. Datenschnitt der Studie 54767414MMY3007 ALCYONE.* 2018.

55. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Trial Protocol. A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy. Protocol 54767414MMY3007; Phase 3; Amendment 5; JNJ-54767414 Daratumumab. 14 February 2018.* 2018.
56. Xcenda GmbH. *Analyse von neudiagnostizierten Patienten mit Multiplen Myelom anhand von GKV-Routinedaten zur Unterstützung des Modul 3 einer frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Endbericht Version 1.2.* 2018.
57. O.I.s. Oncology Information Service. *Projekt: Analyse neu diagnostizierter Patienten mit Multiplem Myelom zur Unterstützung einer frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGBV. TherapieMonitor Multiples Myelom.* 2018.
58. Andersohn F, Walker J. *Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database.* Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016;25(1):106-9.
59. CHMP. *Committee for Medicinal Products for Human Use. CHMP extension of indication variation assessment report. 26 July 2018. Daratumumab (Darzalex).* EMEA/H/C/004077/II/0011. 2018.
60. Mateos MV, Brinchen S, Richardson PG, Lahuerta JJ, Larocca A, Oriol A, et al. *Bortezomib cumulative dose, efficacy, and tolerability with three different bortezomib-melphalan-prednisone regimens in previously untreated myeloma patients ineligible for high-dose therapy.* Haematologica. 2014;99(6):1114-22.
61. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. *Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma.* New England Journal of Medicine. 2008;359(9):906-17.
62. Meregalli C. *An Overview of Bortezomib-Induced Neurotoxicity.* Toxics. 2015;3(3):294-303.
63. Brinchen S, Larocca A, Rossi D, Cavalli M, Genuardi M, Ria R, et al. *Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients.* Blood. 2010;116(23):4745-53.
64. Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J, Gutierrez N, Teruel AI, Lopez de la Guia A, et al. *Maintenance therapy with bortezomib plus thalidomide or bortezomib plus prednisone in elderly multiple myeloma patients included in the GEM2005MAS65 trial.* Blood. 2012;120(13):2581-8.
65. Palumbo A, Brinchen S, Rossi D, Cavalli M, Larocca A, Ria R, et al. *Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial.* Journal of Clinical Oncology. 2010;28(34):5101-9.
66. Mateos M-V, Oriol A, Martínez-López J, Gutiérrez N, Teruel A-I, de Paz R, et al. *Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial.* The Lancet Oncology. 2010;11(10):934-41.
67. Mateos MV, Richardson PG, Dimopoulos MA, Palumbo A, Anderson KC, Shi H, et al. *Effect of cumulative bortezomib dose on survival in multiple myeloma patients receiving bortezomib-melphalan-prednisone in the phase III VISTA study.* American Journal of Hematology. 2015;90(4):314-9.

68. Larocca A, Dold SM, Zweegman S, Terpos E, Wasch R, D'Agostino M, et al. *Patient-centered practice in elderly myeloma patients: an overview and consensus from the European Myeloma Network (EMN)*. Leukemia. 2018.
69. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma*. Lancet Oncology. 2014;15(12):e538-48.
70. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development MP, Inc.,. *Clinical Trial Protocol. An Open-Label, Randomized Study of VELCADE/Melphalan/Prednisone Versus Melphalan/Prednisone in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma; Protocol 26866138-MMY-3002; Phase 3. JNJ-26866138 (VELCADE® [bortezomib] for Injection). 12 February 2008*. 2008.
71. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development MP, Inc.,. *Clinical Study Report - Full. An Open-Label, Randomized Study of VELCADE®-Melphalan-Prednisone Versus Melphalan-Prednisone in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma; Protocol 26866138-MMY-3002; Phase 3. JNJ-26866138 (VELCADE® [bortezomib] for Injection). 11 December 2007*. 2007.
72. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen zum historischen Vergleich*. 2018.
73. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der Studie 54767414MMY3007 ALCYONE*. 2018.
74. Bender R, Beckmann L, Lange S. *Biometrical issues in the analysis of adverse events within the benefit assessment of drugs*. Pharmaceutical Statistics. 2016;15(4):292-6.
75. KDIGO. *Kidney Disease - Improving Global Outcomes. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. Kidney International Supplements. 2013;3(1).
76. Nair B, Waheed S, Szymonifka J, Shaughnessy JD, Jr., Crowley J, Barlogie B. *Immunoglobulin isotypes in multiple myeloma: laboratory correlates and prognostic implications in total therapy protocols*. British Journal of Haematology. 2009;145(1):134-7.
77. Janssen Research & Development LLC. *Statistical Analysis Plan. A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination with VMP (D-VMP), in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High-dose Therapy. Protocol 54767414MMY3007; Phase 3. JNJ-54767414 (daratumumab). Date: 19 July 2017. Document No.: EDMS-ERI-142546005, 3.0*. 2017.
78. Chapuy CI, Aguad MD, Nicholson RT, AuBuchon JP, Cohn CS, Delaney M, et al. *International validation of a dithiothreitol (DTT)-based method to resolve the daratumumab interference with blood compatibility testing*. Transfusion. 2016;56(12):2964-72.
79. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group*. American Journal of Clinical Oncology. 1982;5(6):649-55.
80. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. *Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma*. Mayo Clinic Proceedings. 2003;78(1):21-33.
81. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, et al. *Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma*. New England Journal of Medicine. 2007;356(25):2582-90.

82. Tang DI, Geller NL. *Closed testing procedures for group sequential clinical trials with multiple endpoints*. Biometrics. 1999;55(4):1188-92.
83. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development MP, Inc.,. *Clinical Study Report - Body. Final Survival and Subsequent Therapy Update to Clinical Study Report MMY-3002. An Open-Label, Randomized Study of VELCADE®-Melphalan-Prednisone Versus Melphalan-Prednisone in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma; Protocol 26866138-MMY-3002; Phase 3. JNJ-26866138 (VELCADE® [bortezomib] for Injection). 24 June 2011. 2011.*

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.07.2018	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Daratumumab.mp.	130
2	Darzalex.mp.	1
3	(HuMax-CD38 or HuMaxCD38).mp.	0
4	1 or 2 or 3	130
5	exp Multiple Myeloma/	1.278
6	exp Plasmacytoma/	71
7	(multiple* adj1 myelom*).mp.	3.694
8	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	24
9	myelomatos#.mp.	30
10	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	0
11	plasm##ytom*.mp.	190
12	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	3.794
13	4 and 12	120
14	remove duplicates from 13	109

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.07.2018	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane (20)	
	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong (21)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Daratumumab.mp.	296
2	Darzalex.mp.	9
3	(HuMax-CD38 or HuMaxCD38).mp.	1
4	1 or 2 or 3	296
5	exp Multiple Myeloma/	37.699
6	exp Plasmacytoma/	8.424
7	(multiple* adj1 myelom*).mp.	46.592
8	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	2.181
9	myelomatos#.mp.	760
10	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	221
11	plasm##ytom*.mp.	10.962
12	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	55.082
13	4 and 12	250
14	limit 13 to (english or german)	242
15	randomized controlled trial.pt.	464.604
16	controlled clinical trial.pt.	92.507
17	randomized.ab.	416.451
18	placebo.ab.	190.300
19	clinical trials as topic.sh.	184.192
20	randomly.ab.	293.868
21	trial.ti.	184.785
22	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	1.161.291
23	exp animals/ not humans.sh.	4.475.707
24	22 not 23	1.069.064
25	randomized controlled trial.pt.	464.604
26	randomized.mp.	747.338
27	placebo*.mp.	210.625
28	25 or 26 or 27	816.904
29	14 and 24	30
30	14 and 28	20

31	29 or 30	34
32	remove duplicates from 31	34

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.07.2018	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong (21)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	daratumumab/	1.040
2	Daratumumab.mp.	1.095
3	Darzalex.mp.	59
4	(HuMax CD38 or HuMax-CD38 or HuMaxCD38).mp.	10
5	1 or 2 or 3 or 4	1.099
6	exp multiple myeloma/	69.714
7	exp plasmacytoma/	10.795
8	(multiple* adj1 myelom*).mp.	76.064
9	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	1.674
10	myelomatos#s.mp.	706
11	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	195
12	plasm##ytom*.mp.	13.443
13	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	84.847
14	5 and 13	912
15	14 not Medline.cr.	896
16	limit 15 to (english or german)	886
17	random*.tw.	1.322.047
18	placebo*.mp.	423.473
19	double-blind*.tw.	191.240
20	17 or 18 or 19	1.570.968
21	16 and 20	119
22	remove duplicates from 21	80

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

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

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

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	24.07.2018
Suchstrategie	DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 [Other Terms] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	74

Studienregister	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	24.07.2018
Suchstrategie	DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 [Search Term] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	43

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	24.07.2018
Suchstrategie	DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 [Search Term] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	73

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	www.pharmnet-bund.de
Datum der Suche	24.07.2018
Suchstrategie	DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 [Textfelder] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE] DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 [Title] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE] DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 [Active substance] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE] DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 [Product name/code] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	13

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

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Facon T, Cavo M, Jakubowiak A, San Miguel J, Kumar S, Orlowski RZ, et al. <i>Two randomized open-label studies of daratumumab (DARA) plus standard of care treatment versus standard of care alone in patients with previously untreated multiple myeloma (MM) ineligible for high-dose therapy: 54767414MMY3007 (Alcyone) and 54767414MMY3008 (Maia).</i> Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2015; 15 (SUPPL. 3): e294-e295.	A8: Publikationstyp
2	Mateos M-V, Cavo M, Jakubowiak A, Carson RL, Qi M, Bandekar R, et al. <i>A randomized open-label study of bortezomib, melphalan, and prednisone (VMP) versus daratumumab (DARA) plus VMP in patients with previously untreated multiple myeloma (MM) who are ineligible for high-dose therapy: 54767414MMY3007 (Alcyone).</i> Journal of Oncology. 2015; 33 (No. 15, SUPPL. 1).	A8: Publikationstyp
3	Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak AJ, Knop S, et al. <i>Phase 3 randomized study of daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone (D-VMP) versus bortezomib, melphalan, and prednisone (VMP) in newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients (Pts) ineligible for transplant (ALCYONE).</i> Blood. 2017; 130 (SUPPL. 1): LBA-4	A8: Publikationstyp

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)

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

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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov</i>			
001	AbbVie Janssen Research & Development L. 2018 Jul 6. ClinicalTrials.gov: A Study of Combination Therapy With Venetoclax, Daratumumab and Dexamethasone (With and Without Bortezomib) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03314181	NCT03314181	Population
002	Amgen. 2018 Jul 13. ClinicalTrials.gov: Study of Carfilzomib, Daratumumab and Dexamethasone for Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03158688	NCT03158688	Population
003	Bristol-Myers Squibb. 2018 Apr 30. ClinicalTrials.gov: An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab, and Nivolumab in Combination With Other Anti-cancer Drugs, in Colon Cancer That Has Come Back or Has Spread. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02060188	NCT02060188	Population
004	Bristol-Myers Squibb. 2018 Jul 11. ClinicalTrials.gov: An Investigational Immuno-therapy Study to Investigate the Safety and Effectiveness of Nivolumab, and Nivolumab Combination Therapy in Virus-associated Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02488759	NCT02488759	Population
005	Bristol-Myers Squibb Janssen Biotech I. 2018 Jun 28. ClinicalTrials.gov: A Study to Test the Safety and Effectiveness of Nivolumab Combined With Daratumumab in Patients With Pancreatic, Non-Small Cell Lung or Triple Negative Breast Cancers, That Have Advanced or Have Spread. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03098550	NCT03098550	Population
006	Bristol-Myers Squibb Janssen L. 2018 Jun 19. ClinicalTrials.gov: An Investigational Immuno-Therapy Study to Determine the Safety and Effectiveness of Nivolumab and Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01592370	NCT01592370	Population
007	Caitlin Costello Celgene Takeda Janssen LUoCSD. 2018 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Ixazomib, Pomalidomide, and Dexamethasone as Salvage Therapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03590652	NCT03590652	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
008	Celgene. 2018 Jan 31. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Efficacy of the Combination of Daratumumab (DARA) Plus Durvalumab (DURVA) (D2) in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03000452	NCT03000452	Population
009	Celgene. 2018 Jun 7. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Safety and Efficacy for the Combination of Durvalumab and Daratumumab in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807454	NCT02807454	Population
010	Celgene. 2018 Jul 12. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide in Combination With Low-dose Dexamethasone or Pomalidomide in Combination With Low-dose Dexamethasone and Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Following Lenalidomide-based Therapy in the First or Second Line Setting. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946477	NCT01946477	Population
011	City of Hope Medical Center. 2018 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: Daratumumab After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03346135	NCT03346135	Population
012	Dana-Farber Cancer Institute Janssen L. 2018 Mai 31. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab in Patients With Relapsed or Refractory Waldenström Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03187262	NCT03187262	Population
013	Dana-Farber Cancer Institute Janssen Pharmaceuticals. 2018 Mai 18. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of the CD38 Antibody Daratumumab in Patients With High-Risk MGUS and Low-Risk Smoldering Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236428	NCT03236428	Population
014	European Myeloma Network Janssen Research & Development L. 2018 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Comparison of Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor Daratumumab/Pomalidomide/Dexamethasone vs Pomalidomide/Dexamethasone. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03180736	NCT03180736	Population
015	Fernando Fervenza Mayo Clinic. 2017 Okt 11. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Treatment of PGNMID and C3 GN. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095118	NCT03095118	Population
016	Hellenic Society of Hematology Janssen Pharmaceuticals. 2018 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Daratumumab in Patients With Relapsed/Refractory Myeloma With Renal Impairment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03450057	NCT03450057	Population
017	Hellenic Society of Hematology Janssen Pharmaceuticals. 2018 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: Effects of Daratumumab Monotherapy on Bone Parameters in Patients With Relapsed and /or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475628	NCT03475628	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
018	Intergroupe Francophone du Myelome HOVON - Dutch Haemato-Oncology Association Janssen Research & Development L. 2016 Jun 2. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Daratumumab in Transplant Eligible Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02541383	NCT02541383	Population
019	International Myeloma Foundation Amgen Janssen Scientific Affairs LCITI. 2018 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Aggressive Smoldering Curative Approach Evaluating Novel Therapies and Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03289299	NCT03289299	Population
020	Janssen Research & Development L. 2018 Feb 2. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate 3 Dose Schedules of Daratumumab in Participants With Smoldering Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02316106	NCT02316106	Population
021	Janssen Research & Development L. 2018 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Study to Separately Evaluate the Activity of Talacotuzumab (JNJ-56022473) or Daratumumab in Transfusion-Dependent Participants With Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) Who Are Relapsed or Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA) Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03011034	NCT03011034	Population
022	Janssen Research & Development L. 2018 Apr 2. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02076009	NCT02076009	Population
023	Janssen Research & Development L. 2018 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Daratumumab (HuMax [®] -CD38) Safety Study in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00574288	NCT00574288	Population
024	Janssen Research & Development L. 2018 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02252172	NCT02252172	Intervention
025	Janssen Research & Development L. 2018 Jun 1. ClinicalTrials.gov: Addition of Daratumumab to Combination of Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02136134	NCT02136134	Population
026	Janssen Research & Development L. 2018 Jun 25. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Proof of Concept Study of Daratumumab in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Diffuse Large B-Cell Lymphoma, and Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02413489	NCT02413489	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
027	Janssen Research & Development L. 2018 Jun 25. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study of Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor [PI] and Immunomodulatory Drug [IMiD]) or Are Double Refractory to a PI and an IMiD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01985126	NCT01985126	Population
028	Janssen Research & Development L. 2018 Jun 29. ClinicalTrials.gov: A Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in Participants With High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03301220	NCT03301220	Population
029	Janssen Research & Development L. 2018 Jun 29. ClinicalTrials.gov: A Study of Subcutaneous Versus (vs.) Intravenous Administration of Daratumumab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277105	NCT03277105	Population
030	Janssen Research & Development L. 2018 Jun 29. ClinicalTrials.gov: A Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination With VMP (D-VMP), in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High-Dose Therapy (Asia Pacific Region). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03217812	NCT03217812	Studienstatus
031	Janssen Research & Development L. 2018 Jun 29. ClinicalTrials.gov: A Study to Compare Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DvD) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Chinese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03234972	NCT03234972	Population
032	Janssen Research & Development L. 2018 Jul 12. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination With Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared to CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic Amyloid Light-chain (AL) Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03201965	NCT03201965	Population
033	Janssen Research & Development L. 2018 Jul 20. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of Daratumumab in Participants With Relapsed or Refractory Natural Killer/T-Cell Lymphoma (NKTCL), Nasal Type. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02927925	NCT02927925	Population
034	Janssen Research & Development L. 2018 Jul 20. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Subcutaneous Daratumumab in Combination With Standard Multiple Myeloma Treatment Regimens. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03412565	NCT03412565	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
035	Janssen Research & Development L. 2018 Jul 20. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Pediatric and Young Adult Participants Greater Than or Equal to ($\geq$)1 and Less Than or Equal to ($\leq$) 30 Years of Age With Relapsed/Refractory Precursor B-cell or T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03384654	NCT03384654	Population
036	Janssen Research & Development L. 2018 Jul 20. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed and Relapsed-refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01615029	NCT01615029	Population
037	Janssen Research & Development L. 2018 Jul 20. ClinicalTrials.gov: Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (D-RVd) Versus Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (RVd) in Subjects With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02874742	NCT02874742	Population
038	Janssen Research & Development LGI. 2018 Jul 20. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab in Combination With Atezolizumab Compared With Atezolizumab Alone in Participants With Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03023423	NCT03023423	Population
039	Janssen Scientific Affairs L. 2018 Jul 20. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Dara-CyBorD in Previously Untreated and Relapsed Subjects With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951819	NCT02951819	Intervention
040	Karyopharm Therapeutics Inc. 2018 Jul 4. ClinicalTrials.gov: Selinexor and Backbone Treatments of Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343042	NCT02343042	Intervention
041	Karyopharm Therapeutics Inc. 2018 Jul 9. ClinicalTrials.gov: Selinexor Treatment of Refractory Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336815	NCT02336815	Population
042	M.D.Anderson Cancer Center Janssen Scientific Affairs L. 2018 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Subjects With Relapsed/Refractory Acute Myelogenous Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03067571	NCT03067571	Population
043	M.D.Anderson Cancer Center Janssen Scientific Affairs L. 2018 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Subjects With Relapsed/Refractory B-cell or T-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03207542	NCT03207542	Population
044	M.D.Anderson Cancer Center Janssen-Cilag div.of Johnson&Johnson SE. 2017 Apr 21. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Listeria or Daratumumab in Prostate Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035357	NCT03035357	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
045	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2018 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Treating Transplant-Eligible Participants With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03477539	NCT03477539	Population
046	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2018 Jun 15. ClinicalTrials.gov: Ixazomib Citrate, Lenalidomide, Dexamethasone, and Daratumumab in Treating Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03012880	NCT03012880	Intervention
047	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Janssen Pharmaceuticals. 2018 Jan 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03290950	NCT03290950	Intervention
048	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Janssen Pharmaceuticals. 2018 Jul 3. ClinicalTrials.gov: A Study of Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone and Daratumumab for Patients With Relapsed/Refractory Myeloma With Salvage Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03556332	NCT03556332	Population
049	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Janssen Scientific Affairs L. 2018 Mai 10. ClinicalTrials.gov: Short Course Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03490344	NCT03490344	Population
050	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2017 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Daratumumab in Participants With Relapsed Refractory Multiple Myeloma (MK-3475-668/KEYNOTE-668). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03221634	NCT03221634	Population
051	Myeloma Canada Research Network. 2018 Jun 12. ClinicalTrials.gov: A Study Of Daratumumab, Low-Dose Oral Dexamethasone and Cyclophosphamide With Or Without Pomalidomide. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03215524	NCT03215524	Population
052	National University Hospital SJLIME. 2018 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Thalidomide and Dexamethasone in Relapse and/or Refractory Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03143036	NCT03143036	Population
053	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2017 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02944565	NCT02944565	Intervention
054	Oncopeptides AB. 2018 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Study of Melflufen + Dex With Bortezomib or Daratumumab in Patients With RRMM. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03481556	NCT03481556	Population
055	Oncopeptides AB Precision Oncology. 2017 Nov 17. ClinicalTrials.gov: A Study of Melflufen in Combination With Dexamethasone in Relapsed Refractory Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963493	NCT02963493	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
056	PETHEMA Foundation. 2018 Jul 17. ClinicalTrials.gov: SELIBORDARA: Selinexor, Bortezomib and Daratumumab in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589222	NCT03589222	Population
057	Sanofi. 2018 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Isatuximab in Lymphoblastic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999633	NCT02999633	Population
058	Sanofi. 2018 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Phase ½ Dose Escalation and Efficacy Study of Anti-CD38 Monoclonal Antibody in Patients With Selected CD38+ Hematological Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01084252	NCT01084252	Intervention
059	Sumithira Vasu National Cancer Institute (NCI) Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2018 Mai 25. ClinicalTrials.gov: Daratumumab and Donor Lymphocyte Infusion in Treating Participants With Relapsed Acute Myeloid Leukemia After Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03537599	NCT03537599	Population
060	Syros Pharmaceuticals. 2018 Jan 17. ClinicalTrials.gov: A Biomarker-Directed Phase 2 Trial of SY-1425 in Patients With Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807558	NCT02807558	Population
061	Takeda. 2018 Jun 8. ClinicalTrials.gov: A Study of Ixazomib+Daratumumab+Dexamethasone (IDd) in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439293	NCT03439293	Population
062	University Hospital L. 2016 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Therapy for Patients With Refractory or Relapsed AL Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02816476	NCT02816476	Population
063	University Hospital LJLIFdM. 2018 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: Study of Daratumumab in Combination With Dexamethasone in Resistant or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626481	NCT02626481	Population
064	University Hospital Tuebingen. 2017 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and Severe Renal Impairment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02977494	NCT02977494	Population
065	University of Alabama at Birmingham Amgen Janssen Scientific Affairs L. 2018 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: Monoclonal Antibody-Based Sequential Therapy for Deep Remission in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224507	NCT03224507	Population
066	University of Arkansas Janssen L. 2018 Jul 16. ClinicalTrials.gov: 2015-12: A Study Exploring the Use of Early and Late Consolidation/Maintenance Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03004287	NCT03004287	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
067	University of Chicago. 2018 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide and Low Dose Dexamethasone (DKRd) in Newly Diagnosed, Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03500445	NCT03500445	Intervention
068	University of Chicago National Cancer Institute (NCI) Multiple Myeloma Research Foundation. 2018 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01665794	NCT01665794	Population
069	University of Leeds Myeloma UK Celgene Janssen L. 2017 Aug 21. ClinicalTrials.gov: MUK Nine b: OPTIMUM Treatment Protocol. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03188172	NCT03188172	Population
070	Vaishali Sanchorawala Janssen Pharmaceuticals Boston Medical Center. 2018 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: Daratumumab for the Treatment of Patients With AL Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02841033	NCT02841033	Population
071	Vejle Hospital. 2017 Nov 7. ClinicalTrials.gov: 'Monoclonal Antibodies for Treatment of Multiple Myeloma. Emphasis on the CD38 Antibody Daratumumab' (DARA). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419118	NCT02419118	Intervention
072	VU University Medical Center Erasmus Medical Center UMC Utrecht Department of Medical Sciences UoTVH. 2018 Mai 31. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Combination With ATRA. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02751255	NCT02751255	Population
073	VU University Medical Center Erasmus Medical Center UMC Utrecht Maastricht University Medical Center Meander Medical Center St. Antonius Hospital Isala Albert Schweitzer Hospital Radboud University University Medical Center Groningen Rijnstate Hospital. 2018 Mai 31. ClinicalTrials.gov: Nivolumab Combined With Daratumumab With or Without Low-dose Cyclophosphamide. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03184194	NCT03184194	Population
EU Clinical Trials Register			
074	Amgen Inc. 2017 Sep 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-label, Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Dexamethasone, and Daratumumab to Carfilzomib and Dexamethasone for the treatment of Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003554-33	2016-003554-33	Population
075	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2014 Mrz 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Clinical Trial of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Recurrent and Metastatic Microsatellite High (MSI-H) Colon Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003939-30	2013-003939-30	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
076	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2015 Sep 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Non-Comparative, Open-Label, Multiple Cohort, Phase 1/2 Study of Nivolumab and Nivolumab plus Ipilimumab in Subjects with Virus-Positive and Virus-Negative Solid Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000230-29	2015-000230-29	Population
077	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2017 Aug 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of Nivolumab Combined with Daratumumab in Participants with Advanced or Metastatic Solid Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000367-33	2017-000367-33	Population
078	Celgene International II S�rl. 2016 Sep 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase 2, multicenter, open-label, study to determine the safety and efficacy for the combination of durvalumab (DURVA) and daratumumab (DARA) (D2) in subjects with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM) (FUSION MM-003). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001209-17	2016-001209-17	Population
079	Celgene International II S�rl. 2017 Mai 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicenter, Single-arm, Phase 2 Study to Determine the Efficacy for the Combination of Daratumumab (DARA) Plus Durvalumab (DURVA) (D2) in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Who Have Progressed on DARA While on a DARA-containing Regimen as the Most Recent Multiple Myeloma Therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003801-32	2016-003801-32	Population
080	CHRU of Lille. 2016 Apr 25. ClinicalTrialsRegister.eu A Multicenter Open label Phase II study of Daratumumab in combination with dexamethasone in Multiple Myeloma resistant or refractory to Bortezomib and Lenalidomide and Pomalidomide – an IFM 2014-04 study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002221-19	2015-002221-19	Population
081	CHU de Limoges. 2016 Mai 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicentre Open label Phase II study of Daratumumab in AL Amyloidosis Patients not in VGPR or Better. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000287-42	2016-000287-42	Population
082	Dept Hematology SLB Vejle. 2014 Dez 16. ClinicalTrialsRegister.eu: “Monoclonal antibodies for treatment of multiple myeloma. Present status and aspects of effector mechanisms with emphasis on the CD38 antibody daratumumab”. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005189-31	2014-005189-31	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
083	European Myeloma Network (EMN). 2017 Mai 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Study Comparing Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Line of Therapy With Both Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001618-27	2017-001618-27	Population
084	Fundación PETHEMA. 2018 Mai 11. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Multicenter, Phase 2 trial of selinexor (KPT-330), bortezomib and low-dose dexamethasone plus daratumumab (SELIBORDARA) for the treatment of patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002326-21	2017-002326-21	Population
085	Fundación PETHEMA. 2018 Jul 4. ClinicalTrialsRegister.eu: Induction therapy with bortezomib-melphalan and prednisone (VMP) followed by lenalidomide and dexamethasone (Rd) versus carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (KRd) plus/minus daratumumab, 18 cycles, followed by consolidation and maintenance therapy with lenalidomide and daratumumab: phase III, multicenter, randomized trial for elderly fit newly diagnosed multiple myeloma patients aged between 65 and 80 years. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000044-18	2017-000044-18	Intervention
086	Genmab A/S. 2012 Aug 1. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, International, Multicenter, Dose Escalating Phase I/II Trial Investigating the Safety of Daratumumab in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005692-16	2011-005692-16	Population
087	Hellenic Society of Hematology. 2017 Dez 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Prospective, Multicenter, Non-comparative, Open-label, Phase II Study to Evaluate the Effects of Daratumumab Monotherapy on Bone Parameters in Patients with Relapsed and /or Refractory Multiple Myeloma who Have Received at least 2 Prior Lines of Therapy including Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003951-44	2017-003951-44	Population
088	Hellenic Society of Hematology. 2017 Dez 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy of Daratumumab in Patients with Relapsed/Refractory Myeloma with Renal Impairment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003950-18	2017-003950-18	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
089	HOVON Foundation. 2017 Jun 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy and tolerability of ixazomib, daratumumab and low dose dexamethasone (IDd) followed by ixazomib and daratumumab maintenance therapy until progression for a maximum of 2 years in unfit and frail newly diagnosed multiple myeloma patients; an open-label phase II trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002600-90	2016-002600-90	Intervention
090	Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). 2015 Okt 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Study of Daratumumab in Combination with Bortezomib (VELCADE), Thalidomide, and Dexamethasone (VTD) in the First Line Treatment of Transplant Eligible Subjects with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004781-15	2014-004781-15	Population
091	Janssen-Cilag International N.V.. 2008 Dez 3. ClinicalTrialsRegister.eu: Daratumumab (HuMax-CD38) safety study in multiple myeloma – Open label, dose-escalation followed by open label, single-arm study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003783-22	2007-003783-22	Population
092	Janssen-Cilag International N.V.. 2012 Aug 1. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open label, International, Multicenter, Dose Escalating Phase 1/2 Trial Investigating the Safety of Daratumumab in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005709-62	2011-005709-62	Population
093	Janssen-Cilag International N.V.. 2013 Nov 4. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Multicenter, Phase 2 Trial Investigating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Subjects With Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor and IMiD) or are Double Refractory to a Proteasome Inhibitor and an IMiD. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000752-18	2013-000752-18	Population
094	Janssen-Cilag International N.V.. 2014 Apr 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005525-23	2013-005525-23	Population
095	Janssen-Cilag International N.V.. 2014 Sep 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000255-85	2014-000255-85	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
096	Janssen-Cilag International N.V.. 2015 Mrz 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High Dose Therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002273-11	2014-002273-11	Intervention
097	Janssen-Cilag International N.V.. 2015 Mai 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Phase 2 Trial to Evaluate Three Daratumumab Dose Schedules in Smoldering Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005139-14	2014-005139-14	Population
098	Janssen-Cilag International N.V.. 2015 Jun 8. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open Label, Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Daratumumab in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma, Diffuse Large B-Cell Lymphoma, and Follicular Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005299-26	2014-005299-26	Population
099	Janssen-Cilag International N.V.. 2016 Jan 11. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label Treatment Use Protocol for Daratumumab in Subjects with Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent) or are Double Refractory to a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002993-19	2015-002993-19	Population
100	Janssen-Cilag International N.V.. 2017 Okt 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous vs. Intravenous Administration of Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000206-38	2017-000206-38	Population
101	Janssen-Cilag International N.V.. 2017 Okt 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-label, Multicenter, Multiphase Study of JNJ-63723283, an Anti-PD-1 Monoclonal Antibody, Administered in Combination with Daratumumab, Compared with Daratumumab Alone in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002611-34	2017-002611-34	Population
102	Janssen-Cilag International N.V.. 2017 Okt 31. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in Subjects with High-risk Smoldering Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001205-16	2016-001205-16	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
103	Janssen-Cilag International N.V.. 2018 Apr 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination with Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared With CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic AL Amyloidosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001737-27	2016-001737-27	Population
104	Janssen-Cilag International N.V.. 2018 Apr 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter Phase 2 Study to Evaluate Subcutaneous Daratumumab in Combination with Standard Multiple Myeloma Treatment Regimens. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004203-41	2017-004203-41	Intervention
105	Janssen-Cilag International N.V.. 2018 Jun 5. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Pediatric and Young Adult Subjects ≥ 1 and ≤ 30 Years of Age With Relapsed/Refractory Precursor B-cell or T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003377-34	2017-003377-34	Population
106	Janssen-Cilag International NV. 2017 Feb 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Proof-of-Concept Study to Separately Evaluate the Activity of Talacotuzumab (JNJ-56022473) or Daratumumab in Transfusion-Dependent Subjects with Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) who are Relapsed or Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA) Treatment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003328-22	2016-003328-22	Population
107	Janssen-Cilag International NV. 2017 Feb 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1b/2, Open-Label, Randomized Study of Daratumumab Administered in Combination with Atezolizumab Compared with Atezolizumab Alone in Subjects with Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002579-83	2016-002579-83	Population
108	Karyopharm Therapeutics Inc.. 2017 Jun 12. ClinicalTrialsRegister.eu: 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, Carfilzomib, and Daratumumab, and Refractory to Prior Treatment with Glucocorticoids, an Immunomodulatory Agent, a Proteasome Inhibitor, and the anti-CD38 mAb Daratumumab. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003094-18	2016-003094-18	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
109	Medical Centre Leeuwarden. 2018 Jun 14. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy of a predefined vitamin D dosing regimen in vitamin D-insufficient multiple myeloma patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005110-58	2017-005110-58	Intervention
110	Oncoceptides AB. 2016 Okt 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Single Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Melflufen in Combination with Dexamethasone in Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma who are Refractory to Pomalidomide and/or Daratumumab. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000965-21	2016-000965-21	Population
111	Oncoceptides AB. 2017 Dez 14. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label Phase 1/2a Study of the Safety and Efficacy of Melflufen and Dexamethasone in Combination with either Bortezomib or Daratumumab in Patients with Relapsed or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002120-24	2017-002120-24	Population
112	Univeristy of Leeds. 2017 Mrz 21. ClinicalTrialsRegister.eu: MUK nine b: OPTIMUM. A phase II study evaluating multiple novel agentsoptimised combination of biological therapy in newly diagnosed high risk multiple myeloma and plasma cell leukaemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002670-12	2016-002670-12	Population
113	University Hospital Tübingen. 2016 Nov 14. ClinicalTrialsRegister.eu: DAratumumab iN combination with BorTEzomib and Dexamethasone in subjects with relapsed or relapsed and refractory Multiple Myeloma and severe renal impairment including subjects undergoing hemodialysis. A phase 2, open-label, multicenter trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000433-51	2016-000433-51	Population
114	VU University Medical Center. 2016 Apr 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase 1 and phase 2 study of daratumumab in combination with all-trans retinoic acid in relapsed/refractory multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003862-10	2015-003862-10	Population
115	VU University Medical Center. 2017 Mai 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase 2 study of nivolumab combined with daratumumab with or without lenalidomide-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000169-60	2017-000169-60	Population
International Clinical Trials Registry Platform (WHO)			
116	AbbVie. 2018 Jul 16. WHO ICTRP: A Study of Combination Therapy With Venetoclax, Daratumumab and Dexamethasone (With and Without Bortezomib) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03314181	NCT03314181	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
117	Alfred H. 2017 Okt 30. WHO ICTRP: A randomized phase 2 study of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone induction (VCD) compared with VCD and daratumumab induction followed by daratumumab maintenance (VCDD) for the initial treatment of transplant ineligible patients with multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000202369	ACTRN12617000202369	Intervention
118	Amgen. 2018 Jul 16. WHO ICTRP: Study of Carfilzomib, Daratumumab and Dexamethasone for Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03158688	NCT03158688	Population
119	Anderson Cancer Center MD. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Neoadjuvant Listeria or Daratumumab in Prostate Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03035357	NCT03035357	Population
120	Anderson Cancer Center MD. 2018 Jan 29. WHO ICTRP: Daratumumab in Subjects With Relapsed/Refractory Acute Myelogenous Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03067571	NCT03067571	Population
121	Anderson Cancer Center MD. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Subjects With Relapsed/Refractory B-cell or T-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03207542	NCT03207542	Population
122	Bristol-Myers S. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab, and Nivolumab in Combination With Other Anti-cancer Drugs, in Colon Cancer That Has Come Back or Has Spread. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02060188	NCT02060188	Population
123	Bristol-Myers S. 2018 Jul 2. WHO ICTRP: An Investigational Immuno-Therapy Study to Determine the Safety and Effectiveness of Nivolumab and Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01592370	NCT01592370	Population
124	Bristol-Myers S. 2018 Jul 9. WHO ICTRP: A Study to Test the Safety and Effectiveness of Nivolumab Combined With Daratumumab in Patients With Pancreatic, Non-Small Cell Lung or Triple Negative Breast Cancers, That Have Advanced or Have Spread. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03098550	NCT03098550	Population
125	Bristol-Myers S. 2018 Jul 16. WHO ICTRP: An Investigational Immuno-therapy Study to Investigate the Safety and Effectiveness of Nivolumab, and Nivolumab Combination Therapy in Virus-associated Tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02488759	NCT02488759	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
126	Celgene. 2018 Feb 12. WHO ICTRP: A Study to Determine the Efficacy of the Combination of Daratumumab (DARA) Plus Durvalumab (DURVA) (D2) in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03000452	NCT03000452	Population
127	Celgene. 2018 Jul 16. WHO ICTRP: Pomalidomide in Combination With Low-dose Dexamethasone or Pomalidomide in Combination With Low-dose Dexamethasone and Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Following Lenalidomide-based Therapy in the First or Second Line Setting. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01946477	NCT01946477	Population
128	City of Hope Medical Center. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Daratumumab After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03346135	NCT03346135	Population
129	Dana-Farber Cancer Institute. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: A Study of Daratumumab in Patients With Relapsed or Refractory Waldenström Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03187262	NCT03187262	Population
130	Dana-Farber Cancer Institute. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Phase II Study of the CD38 Antibody Daratumumab in Patients With High-Risk MGUS and Low-Risk Smoldering Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03236428	NCT03236428	Population
131	European MN. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Comparison of Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor Daratumumab/Pomalidomide/Dexamethasone vs Pomalidomide/Dexamethasone. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03180736	NCT03180736	Population
132	Fernando F. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Daratumumab in Treatment of PGNMID and C3 GN. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03095118	NCT03095118	Population
133	Genmab. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Daratumumab in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01620879	NCT01620879	Population
134	Hellenic Society of Hematology. 2018 Mrz 5. WHO ICTRP: Efficacy of Daratumumab in Patients With Relapsed/Refractory Myeloma With Renal Impairment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03450057	NCT03450057	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
135	Hellenic Society of Hematology. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Effects of Daratumumab Monotherapy on Bone Parameters in Patients With Relapsed and /or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03475628	NCT03475628	Population
136	International Myeloma Foundation. 2018 Mrz 12. WHO ICTRP: Aggressive Smoldering Curative Approach Evaluating Novel Therapies and Transplant. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03289299	NCT03289299	Population
137	Janssen Pharmaceutical KK. 2018 Jul 17. WHO ICTRP: A Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in Participants With High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183907	JPRN-JapicCTI-183907	Population
138	Janssen Pharmaceutical KK. 2018 Jul 17. WHO ICTRP: A Study of Subcutaneous Versus (vs.) Intravenous Administration of Daratumumab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183867	JPRN-JapicCTI-183867	Population
139	Janssen Research & Development, LLC. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: An Efficacy and Safety Proof of Concept Study of Daratumumab in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Diffuse Large B-Cell Lymphoma, and Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02413489	NCT02413489	Population
140	Janssen Research & Development, LLC. 2018 Feb 12. WHO ICTRP: A Study to Evaluate 3 Dose Schedules of Daratumumab in Participants With Smoldering Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02316106	NCT02316106	Population
141	Janssen Research & Development, LLC. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: A Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02076009	NCT02076009	Population
142	Janssen Research & Development, LLC. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Addition of Daratumumab to Combination of Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02136134	NCT02136134	Population
143	Janssen Research & Development, LLC. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Daratumumab (HuMax [®] -CD38) Safety Study in Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00574288	NCT00574288	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
144	Janssen Research & Development, LLC. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02252172	NCT02252172	Intervention
145	Janssen Research & Development, LLC. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Study to Separately Evaluate the Activity of Talacotuzumab (JNJ-56022473) or Daratumumab in Transfusion-Dependent Participants With Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) Who Are Relapsed or Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA) Treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03011034	NCT03011034	Population
146	Janssen Research & Development, LLC. 2018 Jun 18. WHO ICTRP: Early Access Treatment With Daratumumab for (Relapsed or Refractory) Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02477891	NCT02477891	Population
147	Janssen Research & Development, LLC. 2018 Jul 2. WHO ICTRP: An Efficacy and Safety Study of Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor [PI] and Immunomodulatory Drug [IMiD]) or Are Double Refractory to a PI and an IMiD. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01985126	NCT01985126	Population
148	Janssen Research & Development, LLC. 2018 Jul 2. WHO ICTRP: Daratumumab in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed and Relapsed-refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01615029	NCT01615029	Population
149	Janssen Research & Development, LLC. 2018 Jul 2. WHO ICTRP: Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (D-RVd) Versus Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (RVd) in Subjects With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02874742	NCT02874742	Population
150	Janssen Research & Development, LLC. 2018 Jul 9. WHO ICTRP: A Study of Daratumumab in Combination With Atezolizumab Compared With Atezolizumab Alone in Participants With Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03023423	NCT03023423	Population
151	Janssen Research & Development, LLC. 2018 Jul 9. WHO ICTRP: A Study of Subcutaneous Versus (vs.) Intravenous Administration of Daratumumab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03277105	NCT03277105	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
152	Janssen Research & Development, LLC. 2018 Jul 9. WHO ICTRP: A Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination With VMP (D-VMP), in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High-Dose Therapy (Asia Pacific Region). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03217812	NCT03217812	Studienstatus
153	Janssen Research & Development, LLC. 2018 Jul 9. WHO ICTRP: A Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of Daratumumab in Participants With Relapsed or Refractory Natural Killer/T-Cell Lymphoma (NKTCL), Nasal Type. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02927925	NCT02927925	Population
154	Janssen Research & Development, LLC. 2018 Jul 9. WHO ICTRP: A Study to Compare Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Chinese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03234972	NCT03234972	Population
155	Janssen Research & Development, LLC. 2018 Jul 9. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Pediatric and Young Adult Participants Greater Than or Equal to ($\geq$)1 and Less Than or Equal to ($\leq$) 30 Years of Age With Relapsed/Refractory Precursor B-cell or T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03384654	NCT03384654	Population
156	Janssen Research & Development, LLC. 2018 Jul 16. WHO ICTRP: A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High Dose Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007830	DRKS00007830	Intervention
157	Janssen Research & Development, LLC. 2018 Jul 16. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Subcutaneous Daratumumab in Combination With Standard Multiple Myeloma Treatment Regimens. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03412565	NCT03412565	Intervention
158	Janssen Research & Development, LLC. 2018 Jul 16. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination With Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared to CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic Amyloid Light-chain (AL) Amyloidosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03201965	NCT03201965	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
159	Janssen Research & Development, LLC. 2018 Jul 16. WHO ICTRP: Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007485	DRKS00007485	Population
160	Janssen Scientific Affairs LLC. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Dara-CyBorD in Previously Untreated and Relapsed Subjects With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02951819	NCT02951819	Intervention
161	Karyopharm Therapeutics Inc. 2018 Jul 16. WHO ICTRP: Selinexor and Backbone Treatments of Multiple Myeloma Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02343042	NCT02343042	Intervention
162	Karyopharm Therapeutics Inc. 2018 Jul 16. WHO ICTRP: Selinexor Treatment of Refractory Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02336815	NCT02336815	Population
163	Mayo C. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Daratumumab in Treating Transplant-Eligible Participants With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03477539	NCT03477539	Population
164	Mayo C. 2018 Jun 25. WHO ICTRP: Ixazomib Citrate, Lenalidomide, Dexamethasone, and Daratumumab in Treating Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03012880	NCT03012880	Intervention
165	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2018 Jan 29. WHO ICTRP: A Study of Daratumumab in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03290950	NCT03290950	Intervention
166	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Short Course Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03490344	NCT03490344	Population
167	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2018 Jul 16. WHO ICTRP: A Study of Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone and Daratumumab for Patients With Relapsed/Refractory Myeloma With Salvage Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03556332	NCT03556332	Population
168	Merck S;Dohme Corp.. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Daratumumab in Participants With Relapsed Refractory Multiple Myeloma (MK-3475-668/KEYNOTE-668). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03221634	NCT03221634	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
169	Myeloma Canada RN. 2018 Jun 25. WHO ICTRP: A Study Of Daratumumab, Low-Dose Oral Dexamethasone and Cyclophosphamide With Or Without Pomalidomide. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03215524	NCT03215524	Population
170	National University Hospital S. 2018 Jun 18. WHO ICTRP: Daratumumab, Thalidomide and Dexamethasone in Relapse and/or Refractory Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03143036	NCT03143036	Population
171	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Daratumumab in Treating Patients With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02944565	NCT02944565	Intervention
172	Oncoceptides AB. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: A Study of Melflufen in Combination With Dexamethasone in Relapsed Refractory Multiple Myeloma Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02963493	NCT02963493	Population
173	Oncoceptides AB. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Study of Melflufen + Dex With Bortezomib or Daratumumab in Patients With RRMM. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03481556	NCT03481556	Population
174	Sumithira V. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Daratumumab and Donor Lymphocyte Infusion in Treating Participants With Relapsed Acute Myeloid Leukemia After Stem Cell Transplant. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03537599	NCT03537599	Population
175	Syros P. 2018 Jan 22. WHO ICTRP: A Biomarker-Directed Phase 2 Trial of SY-1425 in Patients With Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02807558	NCT02807558	Population
176	Takeda. 2018 Jun 18. WHO ICTRP: A Study of Ixazomib+Daratumumab+Dexamethasone (IDd) in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03439293	NCT03439293	Population
177	University Hospital L. 2016 Sep 26. WHO ICTRP: Daratumumab Therapy for Patients With Refractory or Relapsed AL Amyloidosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02816476	NCT02816476	Population
178	University Hospital L. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Study of Daratumumab in Combination With Dexamethasone in Resistant or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02626481	NCT02626481	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
179	University of Arkansas. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: 2015-12: A Study Exploring the Use of Early and Late Consolidation/Maintenance Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03004287	NCT03004287	Population
180	University of Chicago. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01665794	NCT01665794	Population
181	University of Chicago. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide and Low Dose Dexamethasone (DKRd) in Newly Diagnosed, Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03500445	NCT03500445	Intervention
182	University of Leeds. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: MUK Nine b: OPTIMUM Treatment Protocol. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03188172	NCT03188172	Population
183	University of Leeds. 2018 Jul 2. WHO ICTRP: MUK Nine b: Optimum. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN16847817	ISRCTN16847817	Population
184	Vaishali S. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Daratumumab for the Treatment of Patients With AL Amyloidosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02841033	NCT02841033	Population
185	Vejle H. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: 'Monoclonal Antibodies for Treatment of Multiple Myeloma. Emphasis on the CD38 Antibody Daratumumab' DARA. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419118	NCT02419118	Intervention
186	VU University Medical Center. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Nivolumab Combined With Daratumumab With or Without Low-dose Cyclophosphamide. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03184194	NCT03184194	Population
PharmNet.Bund			
187	Bristol-Myers Squibb International Corporation. PharmNetBund: Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of Nivolumab Combined with Daratumumab in Participants with Advanced or Metastatic Solid Tumors.	2017-000367-33	Population
188	Celgene International IIS. PharmNetBund: A phase 2, multicenter, open-label, study to determine the safety and efficacy for the combination of durvalumab (DURVA) and daratumumab (DARA) (D2) in subjects with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM) (FUSION MM-003).	2016-001209-17	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
189	Celgene International IIS. PharmNetBund: Multicenter, Single-arm, Phase 2 Study to Determine the Efficacy for the Combination of Daratumumab (DARA) Plus Durvalumab (DURVA) (D2) in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Who Have Progressed on DARA While on a DARA-containing Regimen as the Most Recent Multiple Myeloma Therapy.	2016-003801-32	Population
190	Janssen-Cilag International NV. PharmNetBund: A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in Subjects with High-risk Smoldering Multiple Myeloma.	2016-001205-16	Population
191	Janssen-Cilag International NV. PharmNetBund: A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Ineligible for High Dose Therapy.	2014-002273-11	Intervention
192	Janssen-Cilag International NV. PharmNetBund: A Randomized Phase 2 Trial to Evaluate Three Daratumumab Dose Schedules in Smoldering Multiple Myeloma.	2014-005139-14	Population
193	Janssen-Cilag International NV. PharmNetBund: A Randomized Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination with Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared With CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic AL Amyloidosis.	2016-001737-27	Population
194	Janssen-Cilag International NV. PharmNetBund: An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Pediatric and Young Adult Subjects ≥ 1 and ≤ 30 Years of Age With Relapsed/Refractory Precursor B-cell or T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma.	2017-003377-34	Population
195	Janssen-Cilag International NV. PharmNetBund: Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (DVD) vs Bortezomib and Dexamethasone (VD) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2672891-3-0-F20E4D-20171205173015.pdf	2014-000255-85	Population
196	Janssen-Cilag International NV. PharmNetBund: Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2672891-3-0-8F6491-20171027160012.pdf	2013-005525-23	Population
197	Karyopharm Therapeutics Inc.. PharmNetBund: 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, Carfilzomib, and Daratumumab, and Refractory to Prior Treatment with Glucocorticoids, an Immunomodulatory Agent, a Proteasome Inhibitor, and the anti-CD38 mAb Daratumumab.	2016-003094-18	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
198	University Hospital Tübingen. PharmNetBund: DARatumumab iN combination with BorTEzomib and Dexamethasone in subjects with relapsed or relapsed and refractory Multiple Myeloma and severe renal impairment including subjects undergoing hemodialysis. A phase 2, open-label, multicenter trial.	2016-000433-51	Population
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: ClinicalTrials.gov: Last Update Posted EU Clinical Trials Register: Start Date International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on PharmNet.Bund: [PharmNetBund gibt mit der RIS-Ausgabe kein Datum mehr aus]			

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 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-117 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 4-117 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-117 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ALCYONE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Zielsetzung und Fragestellung: Vergleich der Wirksamkeit durch die Zugabe von Daratumumab (D) zu der Kombination aus Bortezomib, Melphalan und Prednison (VMP) mit derjenigen von VMP alleine bei erwachsenen Patienten mit unbehandeltem Multiplen Myelom, die nicht für eine Hochdosismotherapie und eine ASCT geeignet sind Hypothese: Die Zugabe von Daratumumab verlängert das Progressionsfreie Überleben (PFS) im Vergleich zu einer Therapie mit VMP erwachsenen Patienten mit unbehandeltem Multiplen Myelom, die nicht für eine Hochdosismotherapie und eine ASCT geeignet sind
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: Randomisiert Zuteilungsverhältnis: 1 : 1 Randomisierungseinheiten: Studienteilnehmer Stratifizierung der Randomisierung: ISS zum Zeitpunkt des Screenings (I vs. II vs. III), Region (Europa vs. andere), Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre) Verblindung: Offen Studiendesign: Zweiarmig, parallel, aktiv-kontrolliert Studienorganisation: Multizentrisch

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienphase: Phase III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Datum des Ursprungs-Protokolls: 26.06.2014 Amendment 1 (24.11.2014): • Angleichung der Definition für das Multiple Myelom an die überarbeiteten IMWG-Kriterien (69) • Anleitung zur Vermeidung der Interferenz von Daratumumab bei der Bestimmung der Blutgruppe für zukünftige Transfusionen • Klarstellung von Details für das MRD-Monitoring • Klarstellung, dass die Bewertung der negativen MRD-Rate ein sekundäres Ziel und ein sekundärer Endpunkt ist • Klarstellung der Erhebung der PRO-Instrumente und des ECOG-Status • Entfernung der Erhebung der Vitalfunktionen 2 Stunden nach der Infusion in Zyklus 1 am Tag 1 • Angleichung der Ein- und Ausschlusskriterien mit anderen Studienprotokollen zu Daratumumab (Einschlusskriterium #2, #5, #7; Ausschlusskriterium #9, #10, #12, #17) • Verbesserung der Anleitungen für die Prämedikation vor der Infusion mit Daratumumab • Benennung von Beispielen für Patienten mit einem höheren Risiko für Komplikationen der Atemwege nach der Infusion Medikamente • Verbesserung der Richtlinien für die Verzögerung von Daratumumab-Infusionen • Klarstellung der Abbruch-Kriterien für die Behandlung nach Zyklus 9 aufgrund von Dosisverzögerungen • Ersatz von Prednison durch Prednisolon in Ländern, in denen Prednison nicht verfügbar ist • Aktualisierte Eigenschaften der Prüfpräparate und Handhabung gemäß neuer Richtlinien • Revisionen zur Verbesserung der Genauigkeit und Konsistenz • In Reaktion auf die japanische Zulassungsbehörde PMDA wird eine zusätzliche Sicherheitsüberwachung für japanische Probanden hinzugefügt (Anhang und Querverweise im Haupttext)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Amendment 1/ITA-1 (04.05.2015): • Änderungen in Reaktion auf den Kommentar der AIFA, dass es unter Berücksichtigung möglicher Nierenschäden und des hohen Infektionsrisikos bei diesen Patienten zu einer signifikanten Veränderung von Elektrolyten kommen kann (Hyponatriämie im Verlauf von Infektionen, Veränderungen der Kaliumausscheidung bei Nierenversagen) Amendment 2 (05.11.2015): • Bereitstellung aktualisierter Anleitungen in Bezug auf Dosisanpassungen von Velcade (gemäß Fachinformation und US-Packungsbeilage) und um innerhalb des Zyklus ein Zeitfenster für die Velcade- und Daratumumab-Behandlungen zu schaffen im Sinne der Zentren und der Patienten • Flexibilität bei der Verabreichung von Medikamenten vor der Infusion zu ermöglichen, Klarstellung der zulässigen Prämedikation vor der Infusion, um Konsistenz zwischen den Studienprotokollen zu erzielen • Zusätzlicher Hinweis zu geeigneten Methoden der Knochenmarkpräparation und Hinweis, dass Durchflusszytometrie eine akzeptable Methode zur Bestätigung der Diagnose des Multiplen Myeloms darstellt • Klarstellung von Erhebungen und Verfahren sowie deren zeitlichen Ablauf und gegebenenfalls Flexibilität in Bezug auf die Screening-Phase zu ermöglichen • Geänderte Sprache und Anleitung zum indirekten Antiglobulin-Test (IAT) • Klarstellung der Ein- und Ausschlusskriterien (Einschlusskriterium #2, Ausschlusskriterium #12) • In Übereinstimmung mit der aktualisierten Investigator's Brochure und der Risiko-Formulierung wurde der Zeitrahmen für die Verwendung einer Schwangerschaftsverhütung aktualisiert • Klarstellung, welche Assessments durch das lokale und welche durch das zentrale Labor analysiert werden sollen sowie Benennung der Referenz für die Bestimmung des ISS-Stadiums • Aktualisierung empfohlener und nicht-erlaubter Therapien • Aktualisierung der Liste der Serumchemie (Bestimmung von Harnstoff anstelle von BUN, da einige Zentren BUN nicht erheben; Hinzunahme von Natrium und Kalium, Klärung,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		dass die Bestimmung von direktem Bilirubin nur notwendig ist, wenn das Gesamtbilirubin >1,5xULN ist) • Klarstellung der Behandlung infusionsbedingter Reaktionen Amendment 3 (26.07.2016): • Nicht substantielle Änderung, um eine Klarstellung bezüglich der Sammlung von Natrium und Kalium einzufügen, es wurden keine Änderungen am Text vorgenommen Amendment 4 (11.11.2016): • Ergänzung der Referenz Kumar 2016 (5) zur Unterstützung der IMWG-Empfehlungen für die Behandlung des Multiplen Myeloms • Klarstellung des sekundären Ziels „MRD-Negativität“ um Konsistenz zwischen den Studienprotokollen zu erzielen • Einbeziehung des Ziels „Zeit bis zum Ansprechen“, um protokollübergreifende Konsistenz zu erlangen • Untersuchung der Beständigkeit der MRD-Negativität als neues exploratives Ziel hinzugefügt, um protokollübergreifende Konsistenz zu erlangen • Zur MRD-Beurteilung, werden nicht länger Vollblutproben, die mit den Knochenmarkaspiraten erhalten wurden, gesammelt • Überarbeitung der Endpunktdarstellung um Protokollkonsistenz zu erlangen • Überarbeitung der Definition der MRD-Negativität infolge der Anpassung an die IMWG • Textkorrektur, um explorative Endpunkte aufnehmen zu können • Textkorrektur, um den sekundären Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen“ aufnehmen zu können • Klarstellung der Verwendung der gesammelten Vollblutproben • Modifikation der Krankheitsevaluation vor Eintreten der Krankheitsprogression in der Follow-up-Phase zwecks Übereinstimmung mit den Bewertungszeitpunkten in der Behandlungsphase • Hinzufügung von ± 2 Wochen, um eine flexible Planung für Nachuntersuchungen nach Krankheitsprogression zu ermöglichen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Klarstellung der Besuchszeitpunkte, um eine einheitliche Zeitwahl der Bewertungen sowohl für ECOG als auch für die patientenberichteten Endpunkte zu gewährleisten • Wiedereinsetzung des 2-stündigen Zeitfensters für die Sammlung von PK-Proben vor Infusion von Daratumumab im D-VMP-Arm • Angleichen der Zeitpunkte für Knochenmarkaspiration / Biopsie-Entnahme im Zeitplan im Zuge der mit der neuen MRD-Richtlinien über alle Daratumumab-Protokolle hinweg • Aufnahme einer Liste von Antihistaminika zur Anpassung an Daratumumab-Protokolle. • Klarstellung, dass die Reihenfolge der Verabreichung von Kombinationsmedikamenten nur für Patienten im D-VMP-Arm gilt • Klarstellung, dass die für die VMP-Gabe erforderlichen Kriterien nur für die Zyklen 2-9 gelten. Kleinere Textänderungen zur Anpassung an die Fachinformation von Velcade • Klarstellung, dass der Text in Tabelle 4 nur für auf die Zeit "innerhalb des Zyklus" gilt • Klarstellung der Dosisreduktion für Velcade • Klarstellung des Textes bezüglich der Dosiserhöhung von Melphalan, nachdem die Melphalan-Dosis infolge einer Toxizität reduziert wurde (in Übereinstimmung mit den Richtlinien zur Melphalan-Dosisänderung) • Klarstellung der Toxizitätsrichtlinien für die Gabe von Velcade, Melphalan und Prednison • Klarstellung der Dosisänderungskategorie für Neutropenie Grad 3 oder Grad 4 • Eine Dosisanpassung für Melphalan bei Thrombozytopenie Grad 3 sollte im nachfolgenden Behandlungszyklus durchgeführt werden • Text-Revision zum Thema Prophylaxe zur Anpassung an die Zulassung von Daratumumab • Klarstellung der Verwendung von Studienmedikation während oder nach einer orthopädischen Notfall-Operation oder Notfall-Strahlentherapie • Klarstellung, um zusätzliche Planungsflexibilität für Nachsorgeuntersuchungen nach Krankheitsprogression zu erreichen und Klarstellung des Follow-up-Intervalls für Patienten nach Krankheitsprogression • Hervorheben, dass Erhöhungen der freien Leichtketten im Serum oder des FLC-Verhältnis nicht den IMWG-Kriterien für eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Krankheitsprogression bei Patienten mit messbarer Krankheit durch SPEP und / oder UPEP zu Beginn der Studie entsprechen • Einfügen einer Textpassage zur Protokollkonsistenz in Abschnitt 9.1.4 (Ansprechkategorien) • Die Tabelle für die Untersuchung des Knochenmarks wurde modifiziert, um diese an die Daratumumab-Studienprotokolle und an die neuen Richtlinien für die MRD anzupassen • Revision der Zeitpunkte für die Knochenmarksammlung zur Beurteilung der MRD • Klarstellung, wann die Serum-Chemie bestimmt und was zu deren Bestimmung gesammelt werden soll • Ergänzung der Referenz Chapuy 2016 (78) zur Unterstützung der Prozesse zur Beseitigung von Daratumumab IAT-Interferenz • Nur Vitalparameter, die beim Screening erfasst werden oder die mit einem unerwünschten Ereignis assoziiert sind, werden im elektronischen Prüfbogen dokumentiert • Klarstellung, dass die Studienteilnehmer nicht alle Komponenten der VMP-Therapie abbrechen müssen, wenn nur eine Komponente eine dritte Dosisreduktion aus Toxizitätsgründen erfordert • Neuausrichtung der Testreihenfolge der wichtigsten sekundären Endpunkte für die Kontrolle des akkumulierten Fehlers 1. Art während der zweiten Interimsanalyse • Änderungen gegenüber dem Baseline-Wert können nicht zusammengefasst werden, da Vitalparameter nur im elektronischen Prüfbogen erfasst werden, die beim Screening erfasst werden oder die mit einem unerwünschten Ereignis assoziiert sind • Aufnahme von Leitlinien für unerwünschte Ereignisse zur Anpassung der Daratumumab-Protokolle • Angleichung von Textpassagen mit vorangegangenen Protokolländerungen Amendment 4/JPN-1 (06.03.2017): • Da alle Nebenwirkungen der japanischen Gesundheitsbehörde gemeldet werden müssen, werden die Ausdrücke entfernt, die sich auf die Meldung erwarteter Ereignisse beziehen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Amendment 5 (14.02.2018): • Option für diejenigen Patienten des VMP-Armes mit einer vom Sponsor bestätigten Krankheitsprogression, vom Sponsor bereitgestelltes Daratumumab zu erhalten (in jeder nachfolgenden Therapielinie), falls dieses vom Prüfarzt empfohlen wird • Aktualisierung des statistischen Textteils nach positiven Ergebnissen für die zweite Interimsanalyse (die 2. Interimsanalyse dient nun als primäre PFS-Analyse) • Verdeutlichung der Anforderung, bis zur bestätigten Krankheitsprogression zu warten, bevor mit der nachfolgenden Myelomtherapie begonnen wird • Klarstellung der Rolle des IDMC bei der Datenprüfung nach der Sperrung der Datenbank für die primäre Analyse • Klarstellung der Untersuchungen zu Pharmakokinetik und der Immunogenität von Daratumumab für den D-VMP-Arm • Klarstellung der quantitativen Immunglobulin-Erhebung • Klarstellung, dass die Erhebung des ECOG-Status und der Patientenberichteten Endpunkte, die in Woche 8 post-PD und in Woche 16 post-PD durchgeführt werden, relativ zum Datum der bestätigten Krankheitsprogression terminiert werden • Für Bestätigungstests Ersatz der Zeitangabe „1-3 Wochen später“ durch „mindestens 1 Tag später“, da in dringenden Fällen eine erneute Untersuchung erforderlich sein kann, aber nicht am selben Tag wie der erste Test durchgeführt werden soll • Klarstellung, dass Zentren das Monitorieren extramedullärer Plasmozytome für das Follow-Up der Krankheitsprogression nach eine CR fortführen sollen • Klarstellung der erforderlichen chemischen Erhebungen am Ende der Behandlung • Klarstellung der Definitionen für Studienende • Klarstellung der Definitionen für den Abschluss einer Behandlung • Angleichung von Textpassagen mit vorangegangenen Protokolländerungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. Mindestalter: 18 Jahre alt (oder Vorliegen einer gesetzlichen Volljährigkeit laut Gerichtsbarkeit, in der die Studie durchgeführt wird) 2. Dokumentiertes Multiples Myelom, das die diagnostischen Kriterien (erhöhtes Calcium, Niereninsuffizienz, Anämie und Knochenanomalien gemäß der IMWG-Kriterien) erfüllt (69), monoklonale Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$ oder Vorliegen eines durch Biopsie nachgewiesenen Plasmozytoms und messbare sekretorische Erkrankung erhoben durch ein Zentrallabor und definiert durch eines der folgenden Kriterien: a. IgG-Myelom: Serum-M-Protein $\geq 1,0$ g/dl oder Urin-M-Protein ≥ 200 mg/24 Stunden b. IgA-, IgD-, IgE-, IgM-Myelom: Serum-M-Protein $\geq 0,5$ g/dl oder Urin-M-Protein ≥ 200 mg/24 Stunden c. Leichtkettenmyelom ohne messbare Erkrankung im Serum oder Urin (Serum-Immunglobulin Freie Leichtketten: ≥ 10 mg/dl und abnormales Verhältnis der freien Leichtketten kappa / lambda im Serum) 3. Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die als Kandidaten für eine Hochdosismotherapie mit Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen durch a. Alter ≥ 65 Jahre b. Alter < 65 Jahre bei Vorhandensein von bedeutenden Komorbiditäten, die einen negativen Einfluss auf die Verträglichkeit der Hochdosismotherapie mit Stammzelltransplantation haben (Überprüfung und Genehmigung durch den Sponsor vor Randomisierung erforderlich) 4. ECOG-PS 0, 1 oder 2 (79) 5. Die klinischen Laborwerte des Patienten müssen vor der Behandlung die folgenden während der Screening-Phase erhobenen Kriterien erfüllen: a. Hb-Wert $\geq 7,5$ g/dl (≥ 5 mmol/l; die vorherige Gabe von Bluttransfusionen oder rekombinant humanem Erythropoetin ist zulässig) b. ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ (die Gabe von GCSF ist zulässig) c. AST $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ d. ALT $\leq 2,5 \times \text{ULN}$

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		e. Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ (Ausnahme: Patienten mit angeborener Bilirubinämie, wie z. B. Gilbert-Syndrom: direktes Bilirubin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$) f. Kreatinin-Clearance $\geq 40 \text{ ml/min}$, berechnet oder gemessen gemäß lokalem Standard (bei Berechnung: MDRD- oder der CKD-EPI-Formel bevorzugt) g. Korrigiertes Serum-Calcium $\leq 14 \text{ mg/dl}$ ($\leq 3,5 \text{ mmol/l}$) oder freies ionisiertes Calcium $\leq 6,5 \text{ mg/dl}$ ($\leq 1,6 \text{ mmol/l}$) h. Thrombozyten $\geq 70 \times 10^9/\text{l}$ für Studienteilnehmer, bei denen $< 50 \%$ der kernhaltigen Zellen des Knochenmarks Plasmazellen sind, anderenfalls Thrombozyten $> 50 \times 10^9/\text{l}$ (Transfusionen sind nicht zulässig, um diese minimale Thrombozytenzahl zu erreichen) 6. Frauen im gebärfähigen Alter müssen sich verpflichten, entweder auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr zu verzichten oder 2 Methoden zuverlässiger Kontrazeption gemäß den Vorgaben zu verwenden 7. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Screening-Phase 14 Tage vor Randomisierung einen negativen Schwangerschaftstest (Serum oder Urin) vorweisen 8. Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung von jedem Studienteilnehmer (oder von dessen gesetzlich zulässigem Vertreter), die bescheinigt, dass der Studienteilnehmer den Zweck und die in der Studie erforderlichen Maßnahmen versteht und bereit ist, an der Studie teilzunehmen. Der Studienteilnehmer muss weiterhin bereit und in der Lage sein, sich an die im Protokoll festgelegten Verbote und Beschränkungen zu halten Ausschlusskriterien: 1. Patienten mit Diagnose einer primären Amyloidose, einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder eines Smoldering Multiplen Myeloms. Eine MGUS ist definiert durch die Anwesenheit von M-Protein $< 3 \text{ g/dl}$, Abwesenheit von lytischen Knochenläsionen, Anämie, Hyperkalzämie und Niereninsuffizienz in Folge des M-Proteins, bei Vorliegen eines Anteils Plasmazellen im Knochenmark von $\leq 10 \%$ (80). Ein Smoldering Multiples Myelom ist definiert als asymptomatisches Multiples Myelom ohne

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Beeinträchtigung von Gewebe und Organen und ohne Organschäden (80, 81) 2. Patienten mit Diagnose Morbus Waldenström oder anderen Zuständen, in denen bei fehlender klonaler Plasmazellinfiltration mit lytischen Knochenläsionen das IgM M-Protein präsent ist 3. Patienten mit einer vorangegangenen oder aktuellen systemischen Therapie oder Stammzelltransplantation zur Behandlung des Multiplen Myeloms; eine Ausnahme ist die kurze Notfallbehandlung mit Kortikosteroiden (Äquivalent von Dexamethason 40 mg/Tag für maximal 4 Tage) vor der Behandlung 4. Patienten mit peripherer Neuropathie oder neuropathischen Schmerzen CTCAE-Grad ≥ 2 (NCI CTCAE Version 4) 5. Maligne Vorerkrankungen (außer Multiples Myelom) innerhalb der letzten 3 Jahre vor der Randomisierung (Ausnahmen: Plattenepithelkarzinom sowie Basalzellkarzinom der Haut, Karzinom in situ der Zervix, oder maligne Erkrankungen, die nach Meinung des Prüfarztes und in Übereinstimmung mit dem medizinischen Monitor der Studie, als geheilt gelten und nur ein minimales Risiko eines Rezidivs innerhalb der nächsten 3 Jahre haben) 6. Strahlentherapie innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung 7. Plasmapherese innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung 8. Hinweis auf klinische Anzeichen einer meningealen Beteiligung des Multiplen Myeloms 9. Eine der folgenden Beschwerden: a. Bekannte COPD mit einem FEV1 <50 % des erwarteten Normwertes (Ein FEV1-Test ist für Patienten erforderlich, bei denen eine COPD vermutet wird; Patienten mit FEV1 <50 % des erwarteten Normwertes müssen ausgeschlossen werden) b. Vorliegendes moderates oder schweres Asthma innerhalb der letzten 2 Jahre oder unkontrolliertes Asthma unabhängig von der Klassifikation (Patienten mit kontrolliertem intermittierendem Asthma oder kontrolliertem persistierendem milden Asthma können in die Studie eingeschlossen werden) 10. Patienten mit seropositivem HIV-Test, positivem Test für Hepatitis B Oberflächenantigen oder mit einer Historie von Hepatitis C

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		11. Patienten mit gleichzeitig auftretenden medizinischen oder psychischen Störungen oder Erkrankungen (z. B. aktive systemische Infektion, unkontrollierte Diabetes, akute, diffus infiltrative Lungenerkrankungen), die wahrscheinlich die Verfahren in der Studie und die Studienergebnisse beeinträchtigen können oder die nach Meinung des Prüfarztes eine Gefahr für die Teilnahme an der Studie darstellen 12. Patienten mit klinisch bedeutsamer Herzerkrankung, einschließlich: a. Myokardinfarkt innerhalb von 1 Jahr vor der Randomisierung oder instabile oder unkontrollierte Erkrankung / Störung, die mit der Herzfunktion in Zusammenhang steht oder diese beeinflusst (z. B. instabile Angina, kongestive Herzinsuffizienz, NYHA III-IV) b. unkontrollierte Herzrhythmusstörungen oder klinisch bedeutsame EKG-Anomalien c. 12-Kanal-EKG bei Screening, das eine frequenzkorrigierte QT-Zeit (QTc) >470 ms zeigt 13. Patienten mit bekannten Allergien, Überempfindlichkeit oder Intoleranz gegenüber Bor, Mannitol, Kortikosteroiden, monoklonale Antikörper oder Humanproteine oder deren Hilfsstoffe (vgl. die jeweiligen Packungsbeilagen oder die Investigator's Brochure) oder bekannte Empfindlichkeit gegenüber aus Säugetieren gewonnenen Produkten 14. Patienten mit einer Plasmazell-Leukämie (gemäß WHO-Kriterien: ≥ 20 % Zellen im peripheren Blut mit einer absoluten Plasmazell-Zahl von $\geq 2 \times 10^9/l$) oder POEMS-Syndrom (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein und Hautveränderungen) 15. Bekannte oder erwartete Unfähigkeit des Patienten, das Studienprotokoll einzuhalten (z. B. wegen Alkoholismus, Drogenabhängigkeit oder psychischer Störungen). Der Patient ist in einem Zustand, in dem nach Einschätzung des Prüfarztes eine Teilnahme an der Studie nicht im Interesse des Patienten wäre (z. B. Beeinträchtigung des Wohlbefindens) oder der die Einhaltung der protokoll-spezifischen Maßnahmen hindern, eingrenzen oder stören könnte. Patienten, die nicht erlaubte Medikamente einnehmen, sind ebenfalls auszuschließen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		16. Schwangere oder stillende Frauen, oder Frauen, die während der Studie oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Gabe aller Komponenten der Studienmedikation eine Schwangerschaft planen. Oder Männer, die während der Studie oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Gabe aller Komponenten der Studienmedikation planen ein Kind zu zeugen 17. Patienten, die einen größeren chirurgischen Eingriff binnen 2 Wochen vor Randomisierung hatten oder noch nicht wieder vollständig genesen sind oder Patienten, die einen Eingriff während der Studienteilnahme planen. Kyphoplastie und Vertebroplastie gelten nicht als größerer chirurgischer Eingriff. Patienten, die einen chirurgischen Eingriff unter Lokalanästhesie planen, können eingeschlossen werden 18. Patienten, die innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung ein Prüfprodukt (einschließlich Prüfimpfstoffe) erhalten oder ein invasives Medizinprodukt zur Prüfung verwendet haben oder Patienten, die derzeit in einer interventionellen Prüfstudie eingeschlossen sind 19. Auftreten von Magen-Darm-Erkrankungen, die die Resorption von oralen Medikamenten signifikant verändern können
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Prüfarztleiter: Maria Victoria Mateos Manteca, Universität Salamanca, Salamanca, Spanien Teilnehmende Länder (Anzahl Standorte): Argentinien (3), Australien (6), Belgien (6), Brasilien (6), Bulgarien (7), Deutschland (2), Georgien (3), Griechenland (5), Großbritannien (8), Italien (12), Japan (17), Korea (7), Kroatien (2), Mazedonien (3), Polen (10), Portugal (2), Rumänien (4), Russland (10), Serbien (4), Spanien (18), Tschechien (5), Türkei (7), Ukraine (7), Ungarn (5), USA (3).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Screeningphase: Bis zu 21 Tage vor Randomisierung Behandlungsphase: Die 1. Dosis wird innerhalb von 72 Stunden nach Randomisierung gegeben D-VMP-Arm: <u>Daratumumab:</u> Zyklus 1 (Länge: 42 Tage): 16 mg/kg KG i.v. Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36 Zyklus 2-9 (Länge: 42 Tage): 16 mg/kg KG i.v. Tag 1, 22

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>ab Zyklus 10 (Länge: 28 Tage):</i> 16 mg/kg KG i.v. Tag 1 + <u><i>Bortezomib:</i></u> <i>Zyklus 1 (Länge: 42 Tage):</i> 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 <i>Zyklus 2-9 (Länge: 42 Tage):</i> 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 8, 22, 29 + <u><i>Melphalan:</i></u> <i>Zyklus 1-9 (Länge: 42 Tage):</i> 9 mg/m² KOF p. o. Tag 1, 2, 3, 4 + <u><i>Prednison:</i></u> <i>Zyklus 1-9 (Länge: 42 Tage):</i> 60 mg/m² KOF p. o. Tag 1, 2, 3, 4 <i>Prämedikation vor der Infusion von Daratumumab:</i> • Paracetamol (Acetaminophen) 650 bis 1.000 mg i.v. oder p. o. ca. 1 Stunde vor der Daratumumab-Infusion • Antihistaminikum (Diphenhydramin 25-50 mg i.v. oder p. o. oder ein Äquivalent eines H1-Blockers ca. 1 Stunde vor der Daratumumab-Infusion) • Dexamethason 20 mg i.v. oder p. o. ca. 1 Stunde vor der Daratumumab-Infusion. Substitutionen für Dexamethason sind erlaubt. An Tagen, an denen die Patienten die Dexamethason-Dosis in der Klinik erhalten, kann Prednison nicht zu Hause eingenommen werden • Leukotrien-Rezeptor-Antagonist (optional) an Tag 1 des 1. Zyklus: Montelukast 10 mg p. o. oder ein Äquivalent ca. 1 Stunde vor der Daratumumab-Infusion • Die orale Prämedikation kann am Tag der Daratumumab-Infusion außerhalb der Klinik eingenommen werden, vorausgesetzt die Gabe erfolgt 3 Stunden vor der Daratumumab-Infusion <i>Postmedikation nach der Infusion von Daratumumab:</i> Für Patienten mit einem höheren Risiko für respiratorische Komplikationen (z. B. Patienten mit mildem Asthma oder COPD-Patienten mit FEV1 <80 %) soll folgende Postmedikation in Erwägung gezogen werden: • Antihistaminikum (Diphenhydramin oder ein Äquivalent) • Leukotrien-Rezeptor-Antagonist (Montelukast oder ein Äquivalent) • Kurz wirkender β2-adrenerger Rezeptor-Agonist wie Salbutamol

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Kontrollmedikation für Lungenerkrankungen (z. B. zu inhalierende Kortikosteroide ± lang-wirkender β_2-adrenerger Rezeptor-Agonist bei Asthma, lang-wirkende Bronchodilatoren wie Tiotropium oder Salmeterol ± zu inhalierende Kortikosteroide für COPD-Patienten) VMP-Arm: <u>Bortezomib:</u> Zyklus 1 (Länge: 42 Tage): 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 Zyklus 2-9 (Länge: 42 Tage): 1,3 mg/m² KOF s.c. Tag 1, 8, 22, 29 + <u>Melphalan:</u> Zyklus 1-9 (Länge: 42 Tage): 9 mg/m² KOF p. o. Tag 1, 2, 3, 4 + <u>Prednison:</u> Zyklus 1-9 (Länge: 42 Tage): 60 mg/m² KOF p. o. Tag 1, 2, 3, 4 Follow-Up-Phase: Vor Eintritt der Krankheitsprogression: Evaluation der Erkrankung Nach Eintritt der Krankheitsprogression: Erfassung von PFS2, der nachfolgenden Myelomtherapie der Sekundärmalignome, des Gesamtüberlebens (alle 16 Wochen)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium: - Progressionsfreies Überleben (PFS) Sekundäre Zielkriterien: - Gesamtansprechrate - Anteil der Patienten mit einem sehr guten partiellen Ansprechen (very good partial response, VGPR) oder besser - Anteil der Patienten mit komplettem Ansprechen (complete response, CR) oder besser - Anteil der Patienten mit stringent komplettem Ansprechen (stringent complete response, sCR) - Anteil der Patienten mit minimaler Resterkrankung (minimal residual disease, (MRD)-Negativität) - Gesamtüberleben - PFS2 - Zeit bis zur Krankheitsprogression

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Zeit bis zum (ersten) Ansprechen • Dauer des Ansprechens • Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie • Patientenberichtete Endpunkte (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L) • Gesundheitsökonomische Nutzung und Ressourcen-Auslastung • Pharmakokinetik und Immunogenität von Daratumumab • Sicherheit und Verträglichkeit von Daratumumab in der Kombination mit VMP • Klinische Wirksamkeit von Daratumumab in Kombination mit VMP in Hochrisikogruppen Explorative Zielkriterien: • Vorhersagekraft von Biomarkern auf Ansprechen und Therapieresistenz • Beurteilung der Beständigkeit von MRD-Negativität Erhebungsmethoden und -zeitpunkte: Laborbestimmungen: Hämatologie: • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Zyklus 1: Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36 • Zyklus 2-9: Tag 1, 22 • Zyklus 10+: Tag 1 • 30 Tage nach der letzten Dosis Klinische Chemie: • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Zyklus 1: Tag 1, 22 • Zyklus 2-9: Tag 1, 22 • Zyklus 10+: Tag 1 • 30 Tage nach der letzten Dosis Daratumumab-Pharmakokinetik: • Zyklus 1: Tag 1 • Zyklus 3: Tag 1 • Zyklus 6: Tag 1 • 30 Tage nach der letzten Daratumumab-Dosis • 8 Wochen nach der letzten Daratumumab-Dosis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Daratumumab-Immunogenität: • Zyklus 1: Tag 1 • 30 Tage nach der letzten Daratumumab-Dosis • 8 Wochen nach der letzten Daratumumab-Dosis Biomarker-Erhebung: • Zyklus 1: Tag 1 • 30 Tage nach der letzten Daratumumab-Dosis Gewicht: • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Zyklus 1: Tag 1 • Zyklus 2-9: Tag 1 • Zyklus 10+: Tag 1 Vitalzeichen: • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Zyklus 1: Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36 • Zyklus 2-9: Tag 1, 22 • Zyklus 10+: Tag 1 Beurteilung des Krankheitsverlaufs: Serum-M-Protein (Elektrophorese), Serum-Immunfixation, 24-Stunden-Urin-M-Protein (Elektrophorese), 24-Stunden-Immunfixation: • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Alle 3 Wochen im 1. Jahr, alle 4 Wochen im 2. Jahr, danach alle 8 Wochen bis zur Krankheitsprogression Freie Leichtketten im Serum: • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Alle 3 Wochen im 1. Jahr, alle 4 Wochen im 2. Jahr, danach alle 8 Wochen bis zur Krankheitsprogression Calcium, Albumin: • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Alle 3 Wochen im 1. Jahr, alle 4 Wochen im 2. Jahr, danach alle 8 Wochen bis zur Krankheitsprogression

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		β2-Mikroglobulin: • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung Knochenmarkaspirat/-biopsie: • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Zur Bestätigung von sCR/CR, zur Beurteilung von MRD and zur Bewertung der Krankheitsprogression Quantitative Bestimmung der Immunglobuline: • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Zyklus 3: Tag 1 • Zyklus 5: Tag 1 • Zyklus 7: Tag 1 • Zyklus 9: Tag 1 • Zyklus 12: Tag 1 • Danach alle 3 Zyklen bis zur Krankheitsprogression Bewertung der Osteolysen • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Wenn klinisch indiziert Extramedulläres Plasmozytom: • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Wenn möglich alle 6 Wochen durch den Prüfarzt, falls erforderlich alle 12 Wochen radiologisch PRO: • Innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung • Alle 3 Monate im 1. Jahr (z. B. alle 12 Wochen beginnend mit Zyklus 1 Tag 1), danach alle 6 Monate (z. B. alle 24 Wochen bis zur Krankheitsprogression, 8 Wochen und 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Erhebungen in der Follow-Up-Phase: Gesamtüberleben, PFS2, Sekundärmalignome, nachfolgende Myelomtherapie: - Alle 16 Wochen nach Eintritt der Krankheitsprogression Fortlaufende Erhebungen: Unerwünschte Ereignisse: - Kontinuierlich vom Zeitpunkt der unterschriebenen Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der letzten Studienmedikation Begleitmedikationen: - Kontinuierlich vom Zeitpunkt der unterschriebenen Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der letzten Studienmedikation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Im Rahmen des Amendments INT-4 wird das Zielkriterium „Zeit bis zum Ansprechen“ als sekundäres Ziel sowie das Zielkriterium Beständigkeit der MRD-Negativität als exploratives Ziel aufgenommen
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlbestimmung basiert auf der Annahme eines medianen PFS für den VMP-Arm von etwa 21 Monaten. Es wird angenommen, dass die Zugabe von Daratumumab das Risiko für die Krankheitsprogression oder für den Tod um 27,6 % reduzieren kann. Das entspricht einem Hazard Ratio (D-VMP vs. VMP) von 0,724, das wiederum einem medianen PFS von 29 Monaten für den D-VMP-Arm entspricht. Um dieses Hazard Ratio bei einer Teststärke von 85 % und einem Log-rank-Test mit einem 2-seitigem α von 0,05 zu erreichen, sind 360 PFS-Ereignisse erforderlich. Bei einer Rekrutierungsphase von 20 Monaten, einer Follow-Up-Phase von 21 Monaten und einer jährlichen Abbruch-Rate von 5 % beträgt die Stichprobe für diese Studie 700 (350 / Studienarm) Teilnehmer. Die Erhebung des Gesamtüberlebens wird fortgesetzt bis 330 Todesfälle eingetreten sind oder bis 5 Jahre nach Randomisierung des letzten eingeschlossenen Studienteilnehmers. Mit einer Teststärke von 80 % und einem Log-rank-Test mit einem 2-seitigem α von 0,05 kann so eine Reduktion des Todesrisikos um 27 % (Hazard Ratio 0,73) detektiert werden, wenn zum Ende der Studie 330 Todesfälle beobachtet werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es sind 2 Interimsanalysen geplant. Die erste Interimsanalyse hat das Ziel, die Sicherheit zu bewerten. Sie erfolgt, wenn 100 Patienten über mindestens 2 Zyklen behandelt worden sind oder die Behandlung abgebrochen haben. Die zweite Interimsanalyse hat das Ziel, die Sicherheit und die Wirksamkeit zu bewerten. Sie erfolgt nach 216 PFS-Ereignissen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungssequenz wird mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird das IWRS verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierungssequenz wird mittels zufälliger permutierter Blöcke erstellt. Es findet eine Stratifizierung statt nach: • ISS zum Zeitpunkt des Screenings (I vs. II vs. III) • Region (Europa vs. andere) • Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Es wird das IWRS verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungssequenz wird mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird das IWRS verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nicht verblindet b) nicht verblindet c) verblindet (bei computeralgorithmus-basierter Auswertung) / nicht verblindet Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression basieren, zu verhindern, wird für die Auswertungen ein validierter Computeralgorithmus verwendet. Dieser ermittelt entsprechend der IWMG Kriterien die Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression. Die Überprüfung aller Sicherheits- und Effektivitätsdaten der Interimsanalysen erfolgt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		durch ein unabhängiges Gremium (Independent Data Monitoring Committee, IDMC). Dieses besteht aus 2 Ärzten und 1 Statistiker, die nicht anderweitig an der Studie beteiligt sind.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle statistischen Hypothesentests und die 95 %KI werden 2-seitig durchgeführt. Primärer Endpunkt: PFS: Die Primärhypothese wird mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ getestet. Das exakte Signifikanzniveau zur 2. Interimsanalyse wird über die Anzahl der beobachteten Ereignisse mittels der O'Brien-Fleming-α-spending-Funktion ermittelt. Unter der Annahme, dass zur 2. Interimsanalyse 216 PFS-Ereignisse vorliegen, beträgt das zu verwendende α für die Interimsanalyse $\alpha=0,0076$ (2-seitig, 216 PFS-Ereignisse) und für die primäre PFS-Analyse $\alpha=0,0476$ (2-seitig, 360 PFS-Ereignisse). Wenn der beobachtete 2-seitige p-Wert kleiner als der mittels der O'Brien-Fleming-Funktion angegebene p-Wert ist, ist die Überlegenheit von D-VMP im Vergleich zu VMP in Bezug auf das PFS belegt. Sekundäre Endpunkte: Wenn der primäre Endpunkt PFS statistisch signifikant ist, werden die folgenden sekundären Endpunkte sequentiell getestet (jeder mit einem 2-seitigen α von 0,05 unter Verwendung der hierarchischen Testmethode von Tang und Geller (82): 1. Gesamtansprechrate 2. Anteil der Patienten mit VGPR oder besser 3. Anteil der Patienten mit CR oder besser 4. Anteil der Patienten mit MRD-Negativität 5. Gesamtüberleben. Die sekundären Endpunkte werden bei der 2. Interimsanalyse und der primären PFS-Analyse getestet. Die primäre PFS-Analyse wird nicht durchgeführt, wenn das Ergebnis für PFS bereits zu der 2. Interimsanalyse positiv ist. Das Signifikanzniveau der 2. Interimsanalyse und der primären PFS-Analyse wird spezifisch für jeden Endpunkt bestimmt: • Gesamtansprechrate, Anteil VGPR oder besser, Anteil CR oder besser, Anteil MRD-Negativität: Es wird erwartet, dass der Anteil an Informationen zum Zeitpunkt der 2. Interimsanalyse 80 % beträgt. Die α-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		spending-Funktion von O'Brien-Fleming, implementiert durch die Lan-DeMets-Methode liefert für den Zeitpunkt der 2. Interimsanalyse $\alpha=0,0244$ (2-seitig) und für den Zeitpunkt der primären PFS-Analyse $\alpha=0,0428$ (2-seitig) Gesamtüberleben: Für das Gesamtüberleben wird eine lineare α-spending-Funktion herangezogen, um das α für die 3 Zeitpunkte 2. Interimsanalyse, primäre PFS-Analyse und finale Gesamtüberlebensanalyse zu bestimmen. Das α beträgt für die erste Auswertung des Gesamtüberlebens $\alpha=0,0001$. Wenn z. B. zum Zeitpunkt der zweiten Auswertung des Gesamtüberlebens 59 % der anvisierten Ereignisse eingetreten sind, beträgt das $\alpha=0,0295$. Wenn die Nullhypothese für einen dieser Endpunkte bei der 2. Interimsanalyse nicht zurückgewiesen wird, werden alle oben aufgeführten Endpunkte nicht bis zum nächsten Analysezeitpunkt (z. B. primäre PFS-Analyse) getestet. Wenn die Nullhypothese für einen Endpunkt bei der 2. Interimsanalyse zurückgewiesen wird, wird sie weiterhin zurückgewiesen und zu keinem späteren Zeitpunkt erneut getestet. Primäres Zielkriterium: PFS (ITT-Population): Die Kaplan-Meier-Methode wird für die Abschätzung der Verteilung des PFS für jede Behandlungsgruppe herangezogen. Das mediane PFS mit dem zugehörigen 95 %-KI wird zur Verfügung gestellt. Zusätzlich werden die Anzahl und der Prozentsatz der Studienteilnehmer mit Ereignis oder Zensierung berichtet. Die Kaplan-Meier-Kurve wird für jede Behandlungsgruppe dargestellt. Der primäre Vergleich der Verteilung des Gesamt-PFS basiert auf einem stratifizierten Log-rank-Test. Der p-Wert des stratifizierten Log-rank-Test wird berichtet. Das Hazard Ratio und das 95 %-KI werden mittels eines stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit Behandlung als einzige erklärende Variable berechnet. Die Stratifizierungsfaktoren beinhalten das ISS-Stadium bei Screening (I vs. II vs. III), die Regio (Europa vs. andere) und das Alter (<75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre). Zusätzlich werden nach der Kaplan-Meier-Methode die 12-, 18- und 24-Monats-PFS-Raten mit dem zugehörigen 95 %KI für jede Behandlungsgruppe geschätzt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Sekundäre Zielkriterien: • Gesamtansprechrates (ITT-Population und Population mit bewertbarem Ansprechen): Die Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR) wird für jede Behandlungsgruppe bestimmt. Die Anzahl und der Prozentsatz der Studienteilnehmer werden für die folgenden Kategorien für jede Behandlungsgruppe dargestellt: sCR, CR, sCR+CR, VGPR, sCR+CR+VGPR, PR, sCR+CR+VGPR+PR (=ORR), SD, PD, n. a. Das zugehörige exakte 95 %-KI wird zur Verfügung gestellt. Ein stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test wird angewendet, um den Behandlungsunterschied in der Gesamtansprechrates, dem Anteil an VGPR oder besser und dem Anteil an CR oder besser zu testen. Die Cochran-Mantel-Haenszel-Schätzung des Odds Ratio und dessen 95 %-KI sowie der p-Wert zur Schätzung von Behandlungsunterschieden werden berichtet. Die Stratifizierungsfaktoren beinhalten das ISS-Stadium bei Screening (I vs. II vs. III), die Region (Europa vs. andere) und das Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). • Anteil der Studienteilnehmer mit VGPR und besser, CR oder besser (ITT-Population und Population mit bewertbarem Ansprechen): siehe Gesamtansprechrates • Anteil der Studienteilnehmer mit MRD-Negativität (ITT-Population): Der Anteil der Studienteilnehmer mit MRD-Negativität wird für jede Behandlungsgruppe bestimmt. Das korrespondierende exakte 95 %-KI wird berichtet. Für jeden Schwellenwert wird die stratifizierte Cochran-Mantel-Haenszel-Schätzung des Odds Ratio und das 95 %-KI angegeben. Zur Schätzung, ob die MRD-Negativitätsrate zwischen den zwei Behandlungsgruppen gleich ist, wird der p-Wert aus Fishers exaktem Test verwendet. Die Stratifizierungsfaktoren beinhalten das ISS-Stadium bei Screening (I vs. II vs. III), die Region (Europa vs. andere) und das Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre). Zusätzlich wird der Anteil der Studienteilnehmer mit einer MRD-Negativität 12, 18, 24 und 30 Monate nach der ersten Gabe der Studienmedikation bestimmt. • Gesamtüberleben (ITT-Population): Die Kaplan-Meier-Methode wird für die Abschätzung der Verteilung des Gesamtüberlebens für jede Behandlungsgruppe herangezogen. Das mediane Gesamtüberleben mit dem zugehörigen 95 %-KI wird zur

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Verfügung gestellt. Zusätzlich werden die Anzahl und der Prozentsatz der Studienteilnehmer mit Ereignis oder Zensierung berichtet. Weiterhin werden nach der Kaplan-Meier-Methode die 12-, 24- und 36-Monats-Gesamtüberlebensraten mit dem zugehörigen 95 %-KI für jede Behandlungsgruppe geschätzt. Aufgrund der erwarteten geringen Anzahl von Todesfällen bei der 2. Interimsanalyse wird die Verteilung des Gesamtüberlebens für die beiden Behandlungsgruppen mittels eines unstratifizierten Log-rank-Test verglichen. Es wird der p-Wert des unstratifizierten Log-rank-Test berichtet. Das Hazard Ratio und das korrespondierende 95 %-KI werden mittels eines unstratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit Behandlung als einzige erklärende Variable berechnet. Wenn die Nullhypothese für das Gesamtüberleben bei der 2. Interimsanalyse nicht zurückgewiesen wird, wird für das Gesamtüberleben bei der primären PFS-Analyse (360 PFS-Ereignisse) das α durch eine lineare α-spending-Funktion basierend auf der Anzahl der beobachteten Todesfälle zu diesem Zeitpunkt bestimmt ($\alpha=0,05 \cdot \text{Anzahl beobachteter Todesfälle} / \text{Anzahl der geplanten Todesfälle}$ (330) bei der finalen Gesamtüberlebens-Analyse) • PFS2: siehe PFS • Zeit bis zur Krankheitsprogression: siehe PFS • Zeit bis zum Ansprechen: Für Studienteilnehmer mit einem bestätigten Ansprechen werden deskriptive Statistiken (n, Mittelwert, SD, Median und Spannweite) bereitgestellt, um die Zeit bis zum Ansprechen, die Zeit bis VGPR oder besser und die Zeit bis CR oder besser zusammenzufassen. • Dauer des Ansprechens: Es ist kein formaler statistischer Vergleich der Dauer des Ansprechens zwischen den beiden Behandlungsarmen geplant. Die Analyse der Dauer des Ansprechens basiert auf den Ergebnissen von Studienteilnehmern, die ein bestätigtes Ansprechen PR oder besser erreicht haben. Die mediane Dauer des Ansprechens und das zugehörige 95 %-KI werden nach der Kaplan-Meier-Methode für jede Behandlungsgruppe geschätzt. Die Kaplan-Meier-Kurven werden für jede Behandlungsgruppe bereitgestellt. • Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie (ITT-Population):

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Kaplan-Meier-Methode wird angewendet, um die Verteilung für den Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie abzuschätzen. Die mediane Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie mit dem zugehörigen 95 %-KI werden tabellarisch dargestellt. Zusätzlich wird eine Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie aufgetragen. Das Hazard Ratio und das zugehörige 95 %-KI werden stratifiziertes Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als einzige erklärende Variable erhalten. Für den Vergleich der Behandlungen wird ein stratifizierter Log-rank-Test durchgeführt. • Funktionsstatus und Wohlbefinden (ITT-Population): Es werden die Erhebungsinstrumente EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L verwendet. Zu jedem Messzeitpunkt werden die Rücklaufquoten des jeweiligen Instruments basierend auf der erwarteten Anzahl ermittelt. Die Änderung zum Baseline-Wert wird für jede Behandlungsgruppe zu jedem Messzeitpunkt deskriptiv beschrieben. Ein Liniendiagramm des Mittelwerts über die Zeit mit Standardfehler wird für jede Behandlungsgruppe angezeigt. Ein Mixed-Effects-Modell mit wiederholter Messungs-Analyse wird durchgeführt, um die Änderung gegenüber dem Baseline-Wert zu jedem Zeitpunkt zwischen den Behandlungsarmen zu schätzen. In die Analyse einbezogen werden Studienteilnehmer, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorliegt. Die Änderung gegenüber dem Baseline-Wert wird in ein Mixed-Effects-Modell eingegeben, das Studienteilnehmer als Zufallseffekt und den Baseline-Wert, die Behandlungsgruppe, die Zeit in Monaten, die Behandlung-Zeit-Interaktion und die Stratifikationsfaktoren als Fixed-Effects betrachtet. Es wird ein verteilungsbasiertes Verfahren verwendet, um die Verbesserung / Verschlechterung in Punkten zu definieren, d. h. die Hälfte der Standardabweichung des aus beiden Behandlungsgruppen kombinierten Mittelwertes vom Baseline-Wert. Die Zeit bis zur Verbesserung wird unter Verwendung deskriptiver Statistiken wie Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite zusammengefasst. Die Zeit bis zur Verschlechterung wird mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Das Hazard Ratio für D-VMP im Vergleich zu VMP und das damit verbundene 95 %-KI wird basierend auf dem stratifizierten Cox

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Proportional Hazard Modell durch den Stratifikationsfaktor bei Randomisierung berechnet. Der Tod infolge des Fortschreitens der Krankheit wird als Verschlechterung angesehen. Sicherheit und Verträglichkeit (Safety-Population): Die Bewertung der Verträglichkeit erfolgt anhand von unerwünschten Ereignissen und klinischen hämatologischen und chemischen Labortests.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für die Wirksamkeitsendpunkte werden Analysen für folgende Subgruppen a priori definiert: - Geschlecht: männlich, weiblich - Alter: <75 Jahre, ≥75 Jahre - Rasse: weiß, andere - Baseline-Kreatinin-Clearance: >60 ml/min, ≤60 ml/min - Baseline-Leberfunktion: normal, beeinträchtigt - Region: Europa, andere. - ISS: I, II, III - MM-Typ: IgG, Nicht-IgG - Zytogenetisches Risiko: Hochrisiko, Standardrisiko - ECOG-Performance Status: 0, ≥1 Für die Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit werden Analysen für folgende Subgruppen a priori definiert: - Geschlecht: männlich, weiblich - Alter: <65 Jahre, 65 bis <75 Jahre, ≥75 Jahre - Rasse: weiß, andere - Baseline-Kreatinin-Clearance: <30 ml/min, 30 bis <60 ml/min, 60 bis 90 ml/min, ≥90 ml/min - Baseline-Leberfunktion: normal, beeinträchtigt - Region: Europa, andere
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	1. Datenschnitt (12.06.2017) a) Randomisiert werden: D-VMP: n=350 VMP: n=356 b) Tatsächlich behandelt werden: D-VMP: n=346 VMP: n=354 c) In der Analyse des primären Zielkriteriums

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		berücksichtigt werden: D-VMP: n=350 VMP: n=356 2. Datenschnitt (12.10.2017) a) Randomisiert werden: D-VMP: n=350 VMP: n=356 b) Tatsächlich behandelt werden: D-VMP: n=346 VMP: n=354 c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt werden: D-VMP: n=350 VMP: n=356 3. Datenschnitt (12.06.2018) a) Randomisiert werden: D-VMP: n=350 VMP: n=356 b) Tatsächlich behandelt werden: D-VMP: n=346 VMP: n=354 d) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt werden: D-VMP: n=350 VMP: n=356VMP: n=356
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	1. Datenschnitt (12.06.2017) a) Randomisiert werden: D-VMP: n=350 VMP: n=356 b) Nicht behandelt werden: D-VMP: n=4 VMP: n=2 c) Abbruch der Behandlung: D-VMP: n=100 (Z1-9: 67, Z10+: 33) VMP: n=117 i. Krankheitsprogression: D-VMP: n=53 (Z1-9: 23, Z10+: 30) VMP: n=47 ii. Unerwünschtes Ereignis: D-VMP: n=17 (Z1-9: 17, Z10+: 0) VMP: n=33 iii. Tod: D-VMP: n=13 (Z1-9: 11, Z10+: 2) VMP: n=8 iv. Nichteinhaltung der Studienmedikation: D-VMP: n=11 (Z1-9: 10, Z10+: 1) VMP: n=15 v. Rücknahme der Einverständniserklärung: D-VMP: n=2 (Z1-9: 2, Z10+: 0) VMP: n=6 vi. Arztentscheidung:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		D-VMP: n=0 (Z1-9: 0, Z10+: 0) VMP: n=7 vii. Andere: D-VMP: n=4 (Z1-9: 4, Z10+: 0) VMP: n=1 2. Datenschnitt (12.10.2017) a) Randomisiert werden: D-VMP: n=350 VMP: n=356 a) Nicht behandelt werden: D-VMP: n=4 VMP: n=2 b) Abbruch der Behandlung: D-VMP: n=117 (Z1-9: 67, Z10+: 50) VMP: n=118 i. Krankheitsprogression: D-VMP: n=66 Z1-9: 23, Z10+: 43) VMP: n=47 ii. Unerwünschtes Ereignis: D-VMP: n=19 (Z1-9: 17, Z10+: 2) VMP: n=34 iii. Tod: D-VMP: n=14 (Z1-9: 11, Z10+: 3) VMP: n=8 iv. Nichteinhaltung der Studienmedikation: D-VMP: n=11 (Z1-9: 10, Z10+: 1) VMP: n=15 v. Rücknahme der Einverständniserklärung: D-VMP: n=3 (Z1-9: 2, Z10+: 1) VMP: n=6 vi. Arztentscheidung: D-VMP: n=0 (Z1-9: 0, Z10+: 0) VMP: n=7 vii. Andere: D-VMP: n=4 (Z1-9: 4, Z10+: 0) VMP: n=1 3. Datenschnitt (12.06.2018) b) Randomisiert werden: D-VMP: n=350 VMP: n=356 c) Nicht behandelt werden: D-VMP: n=4 VMP: n=2 d) Abbruch der Behandlung: D-VMP: n=152 (Z1-9: 68, Z10+: 84) VMP: n=118 i. Krankheitsprogression: D-VMP: n=92 Z1-9: 23, Z10+: 69) VMP: n=47 ii. Unerwünschtes Ereignis: D-VMP: n=23 (Z1-9: 18, Z10+: 5)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		VMP: n=34 iii. Tod: D-VMP: n=18 (Z1-9: 11, Z10+: 7) VMP: n=8 iv. Nichteinhaltung der Studienmedikation: D-VMP: n=12 (Z1-9: 10, Z10+: 2) VMP: n=15 v. Rücknahme der Einverständniserklärung: D-VMP: n=3 (Z1-9: 2, Z10+: 1) VMP: n=6 vi. Arztentscheidung: D-VMP: n=0 (Z1-9: 0, Z10+: 0) VMP: n=7 vii. Andere: D-VMP: n=4 (Z1-9: 4, Z10+: 0) VMP: n=1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: 09.02.2015 (erster randomisierter Patient) 1. Interimsanalyse: nachdem 100 Studienteilnehmer über 2 Zyklen behandelt worden sind oder die Studie verlassen haben 1. Datenschnitt (2. Interimsanalyse): 12.06.2017 2. Datenschnitt (120-Tage-Sicherheitsdatenschnitt): 12.10.2017 3. Datenschnitt (1 Jahr nach dem 1. Datenschnitt): 12.06.2018 Mediane Nachbeobachtungsdauer zum 1. Datenschnitt (ITT-Population): D-VMP-Arm: 16,89 Monate (0,1; 26,0) VMP-Arm: 16,23 Monate (0,1; 28,1) Gesamt: 16,49 Monate (0,1; 28,1) Mediane Nachbeobachtungsdauer zum 2. Datenschnitt (ITT-Population): D-VMP-Arm: 20,37 Monate (0,0; 30,2) VMP-Arm: 20,01 Monate (0,1; 32,1) Gesamt: 20,14 Monate (0,0; 32,1) Mediane Nachbeobachtungsdauer zum 3. Datenschnitt (ITT-Population): D-VMP-Arm: 27,96 Monate (0,0; 37,6) VMP-Arm: 27,43 Monate (0,1; 39,2) Gesamt: 27,79 Monate (0,0; 39,2)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie laufend (Rekrutierung beendet)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010. Abkürzungen: AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: absolute Neutrophilenzahl; ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); AST: Aspartat-Aminotransferase; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease); CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance); D: Daratumumab; dl: Deziliter; d. h.: das heißt; D-VMP: Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EKG: Elektrokardiogramm; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; FEV1: Einsekundenkapazität (Forced Expiratory Volume in 1 second); FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); g: Gramm; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor); Hb: Hämoglobin; HIV: Human Immunodeficiency Virus; IAT: indirekter Antiglobulin-Test (indirect Antiglobulin Test); IB: Investigator's Brochure; IDMC: Independent Data Monitoring Committee; IgA: Immunglobulin A; IgD: Immunglobulin D; IgE: Immunglobulin E; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; IMWG: International Myeloma Working Group; ISS: Internationales Staging-System (International Staging System); ITT: Intention to treat; i.v.: intravenös; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; KOF: Körperoberfläche; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; l: Liter; M-Protein: Monoklonales Protein; m²: Quadratmeter; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; min: Minute; mg: Milligramm; MGUS: Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance); MM: Multiples Myelom; mmol: Millimol; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; n. a.: nicht angegeben; NCI: National Cancer Institute; NYHA: New York Heart Association; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PK: Pharmakokinetik; PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; POEMS: Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein und Hautveränderungen; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); PRO: patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes); p. o.: per os; QT: Zeit von Q-Zacke zur T-Welle (QT-Zeit); QTc: frequenzkorrigierte QT-Zeit; s.c.: subkutan; sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); SD: stabile Erkrankung (Stable Disease); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); ULN: oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal); vgl.: vergleiche; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); VMP: Bortezomib-Melphalan-Prednison; WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization); Z: Zyklus; z. B.: zum Beispiel.		

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

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

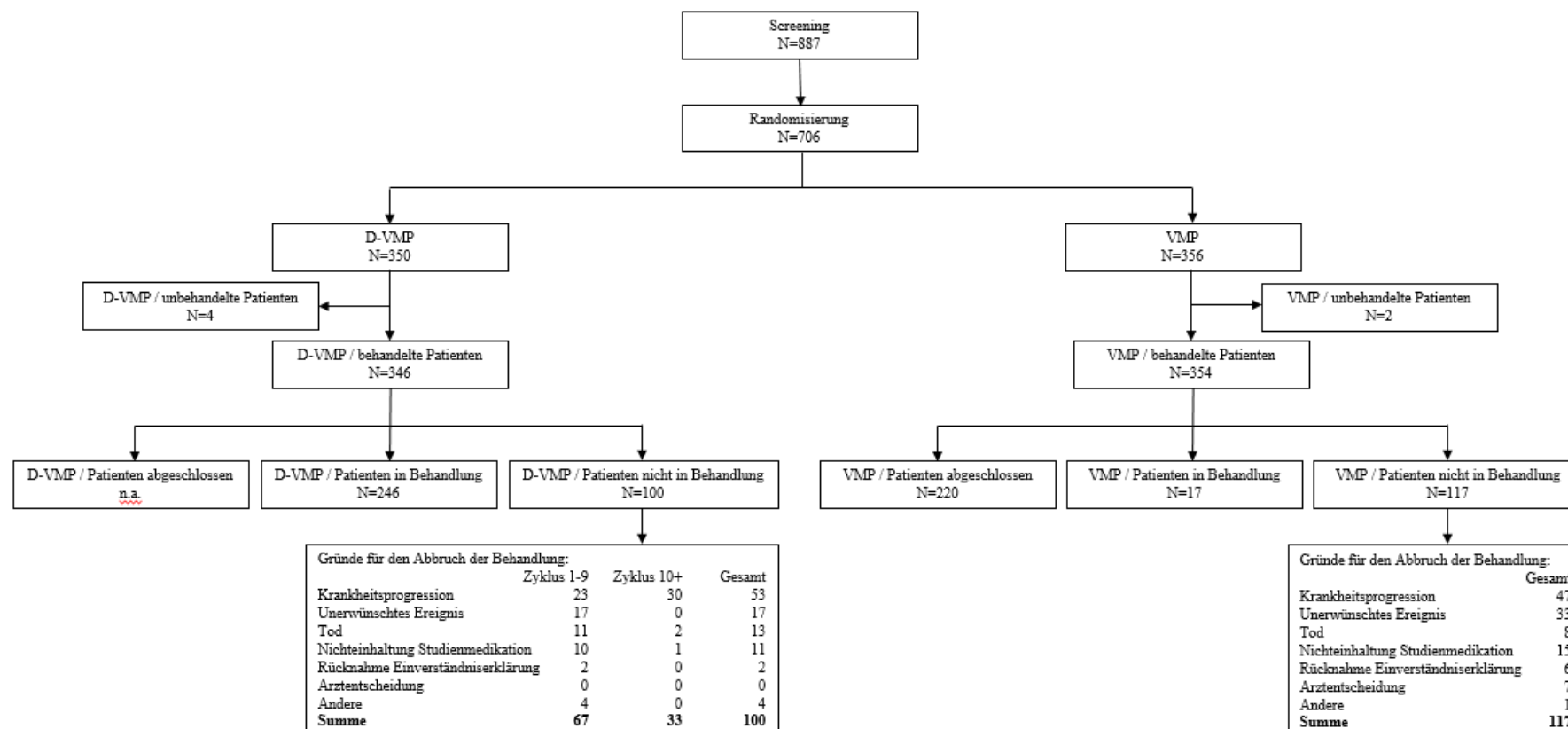


Abbildung 4-32: Flowchart zur Studie ALCYONE (1. Datenschnitt: 2. Interimsanalyse 12.06.2017, Safety-Population)

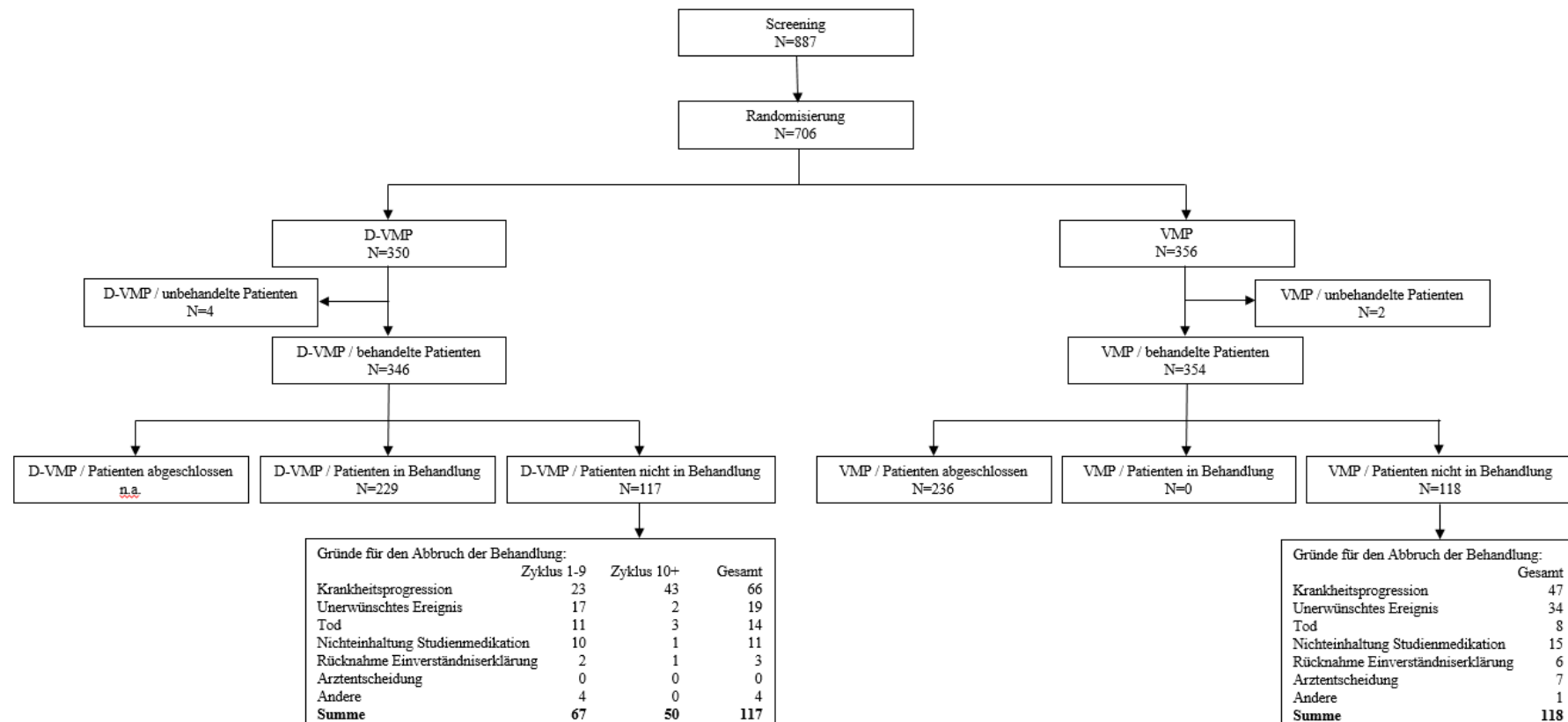


Abbildung 4-33: Flowchart zur Studie ALCYONE (2. Datenschnitt: 120-Tage-Sicherheitsdatenschnitt 12.10.2017, Safety-Population)

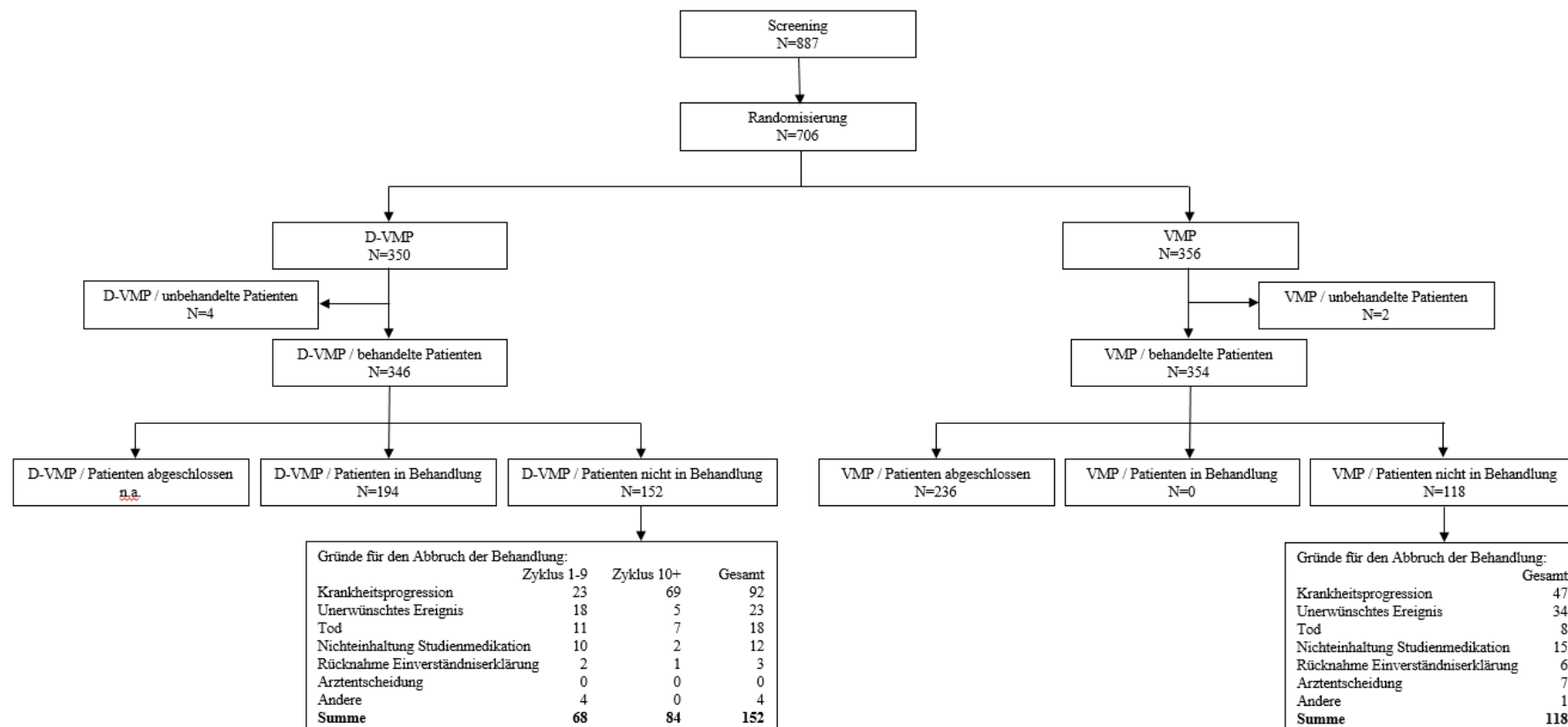


Abbildung 4-34: Flowchart zur Studie ALCYONE (3. Datenschnitt: 12.06.2018, Safety-Population)

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 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ALCYONE (54767414MMY3007)

Studie: ALCYONE (54767414MMY3007)

Tabelle 4-119 (Anhang): Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll ALCYONE (55)	A
Statistischer Analyseplan ALCYONE (77)	B
Studienbericht ALCYONE (45) 120-Tage-Sicherheitsbericht (53) Bericht zum 3. Datenschnitt (54)	C
Studienregister ALCYONE Clinicaltrials.gov (48) WHO ICTRP Search Portal (49, 50) EU-Clinical Trials Register (51) PharmNet.Bund (52)	D
Publikation ALCYONE (1)	E

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D, E

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C, D

Die Randomisierungssequenz wird mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird das Interactive Web Response System (IWRS) verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

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 ☐ nein

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

A, B, C, D

Es wird das Interactive Web Response System (IWRS) verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind nicht verblindet. Das von den Zulassungsbehörden FDA und EMA akzeptierte offene Studiendesign wird gewählt, weil erwartet wird, dass Studienteilnehmer während der ersten beiden Daratumumab-Infusionen Infusionsreaktionen erfahren, die eine Entblindung notwendig machen. Daher ist es nicht gerechtfertigt, den Patienten im Kontrollarm eine sieben- bis achtstündige Placebo-Infusion zu verabreichen (inklusive der Placebo-Prämedikation zur Verhinderung möglicher Infusionsreaktionen) ohne die Möglichkeit eine effiziente Aufrechterhaltung der Verblindung zu gewährleisten. Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression basieren, zu verhindern, wird für die Auswertungen ein validierter Computeralgorithmus verwendet. Dieser ermittelt entsprechend der IMWG-Kriterien die Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind nicht verblindet. Das von den Zulassungsbehörden FDA und EMA akzeptierte offene Studiendesign wird gewählt, weil erwartet wird, dass Studienteilnehmer während der ersten beiden Daratumumab-Infusionen Infusionsreaktionen erfahren, die eine Entblindung notwendig machen. Daher ist es nicht gerechtfertigt, den Patienten im Kontrollarm eine sieben- bis achttündige Placebo-Infusion zu verabreichen (inklusive der Placebo-Prämedikation zur Verhinderung möglicher Infusionsreaktionen) ohne die Möglichkeit eine effiziente Aufrechterhaltung der Verblindung zu gewährleisten. Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression basieren, zu verhindern, wird für die Auswertungen ein validierter Computeralgorithmus verwendet. Dieser ermittelt entsprechend der IMWG-Kriterien die Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C, D

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung..

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

☒ ja ☐ nein

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

A, B, C, D

Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign.

Die Randomisierungssequenz wird mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird das Interactive Web Response System (IWRS) verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind nicht verblindet. Das von den Zulassungsbehörden FDA und EMA akzeptierte offene Studiendesign wird gewählt, weil erwartet wird, dass Studienteilnehmer während der ersten beiden Daratumumab-Infusionen Infusionsreaktionen erfahren, die eine Entblindung notwendig machen. Daher ist es nicht gerechtfertigt, den Patienten im Kontrollarm eine sieben- bis achtstündige Placebo-Infusion zu verabreichen (inklusive der Placebo-Prämedikation zur Verhinderung möglicher Infusionsreaktionen) ohne die Möglichkeit eine effiziente Aufrechterhaltung der Verblindung zu gewährleisten. Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf diejenigen Wirksamkeitsendpunkte, die auf Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression basieren, zu verhindern, wird für die Auswertungen ein validierter Computeralgorithmus verwendet. Dieser ermittelt entsprechend der IMWG-Kriterien die Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression.

Die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit erfolgt auf Endpunktebene, da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet.

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial der Studie ALCYONE ist somit als niedrig anzusehen. Die Studie ALCYONE ist geeignet, Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit zu liefern

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

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zum Gesamtüberleben werden unverblindet erhoben. Da bei dem Endpunkt Gesamtüberleben von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nicht-Verblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

B, C

Der Endpunkt Gesamtüberleben wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Gesamtüberleben somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☒ ja ☐ nein

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

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie ALCYONE auf Studienebene ist niedrig. Die Daten zum Gesamtüberleben werden unverblindet erhoben. Da bei dem Endpunkt Gesamtüberleben von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nicht-Verblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle. Der Endpunkt Gesamtüberleben wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Gesamtüberleben somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt Gesamtüberleben ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie ALCYONE auf Studienebene ist niedrig. Das PFS ist ein kombinierter Endpunkt bestehend aus dem Eintreten der Krankheitsprogression oder des Todes. Die Feststellung der Krankheitsprogression erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (25-27) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann der Endpunkt PFS als verblindet erhoben angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

B, C

Der Endpunkt PFS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt PFS somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☒ ja ☐ nein

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

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie ALCYONE auf Studienebene ist niedrig. Das PFS ist ein kombinierter Endpunkt bestehend aus dem Eintreten der Krankheitsprogression oder des Todes. Die Feststellung der Krankheitsprogression erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (25-27) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann der Endpunkt PFS als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt PFS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt PFS somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes PFS ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt PFS ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Zeit bis zur Krankheitsprogression**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie ALCYONE auf Studienebene ist niedrig. Die Feststellung der Krankheitsprogression erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (25-27) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Der Eintritt des Todes durch Krankheitsprogression ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann der Endpunkt Zeit bis zur Krankheitsprogression als verblindet erhoben angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

B, C

Der Endpunkt Zeit bis zur Krankheitsprogression wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Zeit bis zur Krankheitsprogression somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☒ ja ☐ nein

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

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie ALCYONE auf Studienebene ist niedrig. Die Feststellung der Krankheitsprogression erfolgt anhand eines auf den IMWG-Kriterien (25-27) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Der Eintritt des Todes durch Krankheitsprogression ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann der Endpunkt Zeit bis zur Krankheitsprogression als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt Zeit bis zur Krankheitsprogression wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Zeit bis zur Krankheitsprogression somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Zeit bis zur Krankheitsprogression ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt Zeit bis zur Krankheitsprogression ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Ansprechrate**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie ALCYONE auf Studienebene ist niedrig. Die Feststellung und Kategorisierung des Ansprechens erfolgen anhand eines auf den IMWG-Kriterien (25-27) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt Ansprechrate als verblindet erhoben angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

B, C

Der Endpunkt Ansprechrate wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Ansprechrate somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☒ ja ☐ nein

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

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie ALCYONE auf Studienebene ist niedrig. Die Feststellung und Kategorisierung des Ansprechens erfolgen anhand eines auf den IMWG-Kriterien (25-27) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt Ansprechrare als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt Ansprechrare wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Ansprechrare somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Ansprechrare ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt Ansprechrare ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie ALCYONE auf Studienebene ist niedrig. Die Feststellung und Kategorisierung des Ansprechens erfolgen anhand eines auf den IMWG-Kriterien (25-27) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt Zeit bis zum ersten Ansprechen als verblindet erhoben angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

B, C

Der Endpunkt Zeit bis zum ersten Ansprechen wird in verschiedenen Populationen ausgewertet. Im Studienbericht (45) befinden sich Auswertungen innerhalb der Population mit bewertbarem Ansprechen $\geq$ PR. Die Abweichung zwischen ITT-Population und Population mit bewertbarem Ansprechen $\geq$ PR beträgt für den D-VMP-Arm 9,1 % ((350-318)/350), für den VMP-Arm 26,1 % ((356-263)/356). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Es liegen jedoch zusätzlich in den Zusatzanalysen Auswertungen in der Population mit bewertbarem Ansprechen als auch in der ITT-Population vor (73). Letztere umfasst sämtliche randomisierten Studienteilnehmer. In der Population mit bewertbarem Ansprechen beträgt die Abweichung zur ITT-Population für den D-VMP-Arm 3,7 % ((350-337)/350), für den VMP-Arm 4,2 % ((356-341)/356). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population nicht. In der ITT-Population ist das ITT-Prinzip per Definition erfüllt. Somit gilt sowohl für die Auswertungen innerhalb der Population mit bewertbarem Ansprechen als auch für Auswertungen innerhalb der ITT-Population gemäß den Hinweisen in Anhang 4-F das ITT-Prinzip für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Ansprechen als adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, DDer Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie ALCYONE auf Studienebene ist niedrig. Die Feststellung und Kategorisierung des Ansprechens erfolgen anhand eines auf den IMWG-Kriterien (25-27) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt Zeit bis zum ersten Ansprechen als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt Zeit bis zum ersten Ansprechen wird in verschiedenen Populationen ausgewertet. Im Studienbericht (45) befinden sich Auswertungen innerhalb der Population mit bewertbarem Ansprechen $\geq$ PR. Die Abweichung zwischen ITT-Population und Population mit bewertbarem Ansprechen $\geq$ PR beträgt für den D-VMP-Arm 9,1 % ((350-318)/350), für den VMP-Arm 26,1 % ((356-263)/356). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Es liegen jedoch zusätzlich in den Zusatzanalysen Auswertungen in der Population mit bewertbarem Ansprechen als auch in der ITT-Population vor (73). Letztere umfasst sämtliche randomisierten Studienteilnehmer. In der Population mit bewertbarem Ansprechen beträgt die Abweichung zur ITT-Population für den D-VMP-Arm 3,7 % ((350-337)/350), für den VMP-Arm 4,2 % ((356-341)/356). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population nicht. In der ITT-Population ist das ITT-Prinzip per Definition erfüllt. Somit gilt sowohl für die Auswertungen innerhalb der Population mit bewertbarem Ansprechen als auch für Auswertungen innerhalb der ITT-Population gemäß den Hinweisen in Anhang 4-F das ITT-Prinzip für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Ansprechen als adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Zeit bis zum ersten Ansprechen ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt Zeit bis zum ersten Ansprechen ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Dauer des Ansprechens**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie ALCYONE auf Studienebene ist niedrig. Die Feststellung und Kategorisierung des Ansprechens und der Krankheitsprogression erfolgen anhand eines auf den IMWG-Kriterien (25-27) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt Dauer des Ansprechens als verblindet erhoben angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

B, C

Der Endpunkt Dauer des Ansprechens wird in der Population mit bewertbarem Ansprechen $\geq$ PR ausgewertet. Die Abweichung zwischen ITT-Population und Population mit bewertbarem Ansprechen $\geq$ PR beträgt für den D-VMP-Arm 9,1 % ((350-318)/350), für den VMP-Arm 26,1 % ((356-263)/356). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Daher wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt Dauer des Ansprechens nicht adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☒ ja ☐ nein

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

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ **niedrig**☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie ALCYONE auf Studienebene ist niedrig. Die Feststellung und Kategorisierung des Ansprechens und der Krankheitsprogression erfolgen anhand eines auf den IMWG-Kriterien (25-27) basierenden Computeralgorithmus. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Demzufolge kann der Endpunkt Dauer des Ansprechens als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt Dauer des Ansprechens wird in der Population mit bewertbarem Ansprechen $\geq$ PR ausgewertet. Die Abweichung zwischen ITT-Population und Population mit bewertbarem Ansprechen $\geq$ PR beträgt für den D-VMP-Arm 9,1 % ((350-318)/350), für den VMP-Arm 26,1 % ((356-263)/356). Diese Abweichungen übersteigen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Daher wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt Dauer des Ansprechens nicht adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Dauer des Ansprechens ist aufgrund des nicht erfüllten ITT-Prinzips als hoch anzusehen. Der Endpunkt Dauer des Ansprechens ist daher mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Minimale Resterkrankung (MRD)-Negativität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie ALCYONE auf Studienebene ist niedrig. Die erhobenen Daten werden im Labor ausgewertet, sodass der Endpunkterheber als verblindet gelten kann. Demzufolge kann der Endpunkt MRD-Negativität als verblindet erhoben angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

B, C

Der Endpunkt MRD-Negativität wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt MRD-Negativität somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☒ ja ☐ nein

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

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie ALCYONE auf Studienebene ist niedrig. Die erhobenen Daten werden im Labor ausgewertet, sodass der Endpunkterheber als verblindet gelten kann. Demzufolge kann der Endpunkt MRD-Negativität als verblindet erhoben angesehen werden. Der Endpunkt MRD-Negativität wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt MRD-Negativität somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes MRD-Negativität ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt MRD-Negativität ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie ALCYONE auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Den Start, zu dem ein Studienteilnehmer eine nachfolgende Myelomtherapie beginnt, leitet der behandelnde Arzt aufgrund der Krankheitsprogression des Studienteilnehmers ein.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

B, C

Der Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☐ ja ☒ nein

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

A, B, C, D

Es werden jedoch sonstige verzerrenden Effekte identifiziert. Wie oben beschrieben, leitet der behandelnde Arzt den Start, zu dem ein Studienteilnehmer eine nachfolgende Myelomtherapie beginnt, aufgrund der Krankheitsprogression des Studienteilnehmers ein. Infolge der fehlenden Dokumentation der patientenindividuellen Entscheidungsgründe für die Einleitung der nachfolgenden Myelomtherapie ist das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie als hoch anzusehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ **niedrig**☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie ALCYONE auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Den Start, zu dem ein Studienteilnehmer eine nachfolgende Myelomtherapie beginnt, leitet der behandelnde Arzt aufgrund der Krankheitsprogression des Studienteilnehmers ein. Der Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden jedoch sonstige verzerrenden Effekte identifiziert. Wie oben beschrieben, leitet der behandelnde Arzt den Start, zu dem ein Studienteilnehmer eine nachfolgende Myelomtherapie beginnt, aufgrund der Krankheitsprogression des Studienteilnehmers ein. Infolge der fehlenden Dokumentation der patientenindividuellen Entscheidungsgründe für die Einleitung der nachfolgenden Myelomtherapie ist das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie als hoch anzusehen. Der Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie ist mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie ALCYONE auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

B, C

Der Endpunkt EQ-5D VAS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt EQ-5D VAS somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☒ ja ☐ nein

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

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ **niedrig**☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie ALCYONE auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der Endpunkt EQ-5D VAS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt EQ-5D VAS somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit jedoch nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D VAS ist deshalb als hoch anzusehen. Der Endpunkt EQ-5D VAS ist mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 Symptomskalen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie ALCYONE auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

B, C

Der Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☒ ja ☐ nein

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

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ **niedrig**☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie ALCYONE auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit jedoch nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen ist deshalb als hoch anzusehen. Der Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen ist mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie ALCYONE auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

B, C

Der Endpunkt EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☒ ja ☐ nein

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

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ **niedrig**☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendedesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie ALCYONE auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der Endpunkt EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit jedoch nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen ist deshalb als hoch anzusehen. Der Endpunkt EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen ist mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie ALCYONE auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE, woraus sie anschließend MedDRA kodiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

B, C

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen ITT-Population und der Safety-Population beträgt für den Behandlungsarm mit Daratumumab 1,1 % ((350-346)/350), für den VMP-Arm 0,6 % ((356-354)/356). Diese Abweichung liegt weit unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☒ ja ☐ nein Jegliche unerwünschten Ereignisse
☒ ja ☐ nein Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)
☐ ja ☒ nein Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
☐ ja ☒ nein Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen

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

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse ist zum einen infolge der fehlenden Verblindung des Endpunkterhebers für die Gesamtrate der unerwünschten

Ereignisse unterschiedlich. Zum anderen hat auch der Zeitpunkt des Auftretens der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Für Jegliche unerwünschten Ereignisse und für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für die Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und die Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien eine Beeinflussung ausgeschlossen werden. Damit ergäben sich für die Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und die Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse allein aufgrund der fehlenden Verblindung des Endpunkterhebers noch kein hohes Verzerrungspotenzial. Wird hingegen der Zeitpunkt des Auftretens der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse berücksichtigt, so ergibt sich ein anderes Bild. Die Behandlungsdauer im D-VMP-Arm ist deutlich länger als im VMP-Arm. In einer solchen Situation werden zeitadjustierte Effektmaße wie das Hazard Ratio einfachen Effektmaßen wie dem Relativen Risiko vorgezogen (74). Jedoch können diese Auswertungen aufgrund von informativer Zensierung verzerrt sein. Für Jegliche unerwünschten Ereignisse und für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) beträgt die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten des Ereignisses zwischen 0,20 und 0,95 Monaten Tabelle 4-67. Dieses ist wesentlich kürzer als die jeweilige mediane Behandlungsdauer in den beiden Studienarmen (3. Datenschnitt: D-VMP: 25,22 Monate; VMP-Arm: 11,99 Monate). Daher ist für Jegliche unerwünschten Ereignisse und für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) kein Einfluss einer informativen Zensierung zu erwarten. Für die Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen ist die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten in beiden Studienarmen noch nicht erreicht, wodurch die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der Ereignisse näher an die mediane Behandlungsdauer rückt. Eine Verzerrung durch informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden.

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

- | | |
|--|--|
| ☐ niedrig | ☒ hoch Jegliche unerwünschten Ereignisse |
| ☒ niedrig | ☐ hoch Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse |
| ☐ niedrig | ☒ hoch Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) |
| ☐ niedrig | ☒ hoch Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen |

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALCYONE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie ALCYONE auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE, woraus sie anschließend MedDRA kodiert werden. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen ITT-Population und der Safety-Population beträgt für den Behandlungsarm mit Daratumumab 1,1 % ((350-346)/350), für den VMP-Arm 0,6 % ((356-354)/356). Diese Abweichung liegt weit unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse ist zum einen infolge der fehlenden Verblindung des Endpunkterhebers für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse unterschiedlich. Zum anderen hat auch der Zeitpunkt des Auftretens der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Für Jegliche unerwünschten Ereignisse und für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht

ausgeschlossen werden. Für die Schwere unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und die Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien eine Beeinflussung ausgeschlossen werden. Damit ergäben sich für die Schwere unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und die Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse allein aufgrund der fehlenden Verblindung des Endpunkterhebers noch kein hohes Verzerrungspotenzial. Wird hingegen der Zeitpunkt des Auftretens der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse berücksichtigt, so ergibt sich ein anderes Bild. Die Behandlungsdauer im D-VMP-Arm ist deutlich länger als im VMP-Arm. In einer solchen Situation werden zeitadjustierte Effektmaße wie das Hazard Ratio einfachen Effektmaßen wie dem Relativen Risiko vorgezogen (74). Jedoch können diese Auswertungen aufgrund von informativer Zensierung verzerrt sein. Für Jegliche unerwünschten Ereignisse und für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) beträgt die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten des Ereignisses zwischen 0,2 und 0,95 Monaten (Tabelle 4-67). Dieses ist wesentlich kürzer als die jeweilige mediane Behandlungsdauer in den beiden Studienarmen (3. Datenschnitt: D-VMP: 25,22 Monate; VMP-Arm: 11,99 Monate). Daher ist für Jegliche unerwünschten Ereignisse und für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) kein Einfluss einer informativen Zensierung zu erwarten. Für die Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen ist die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten in beiden Studienarmen noch nicht erreicht, wodurch die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der Ereignisse näher an die mediane Behandlungsdauer rückt. Eine Verzerrung durch informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden.

In der Gesamtschau wird daher das Verzerrungspotenzial für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) als niedrig und für Jegliche unerwünschten Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen als hoch eingestuft. Die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse ist mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen und zeitadjustierten Analysen

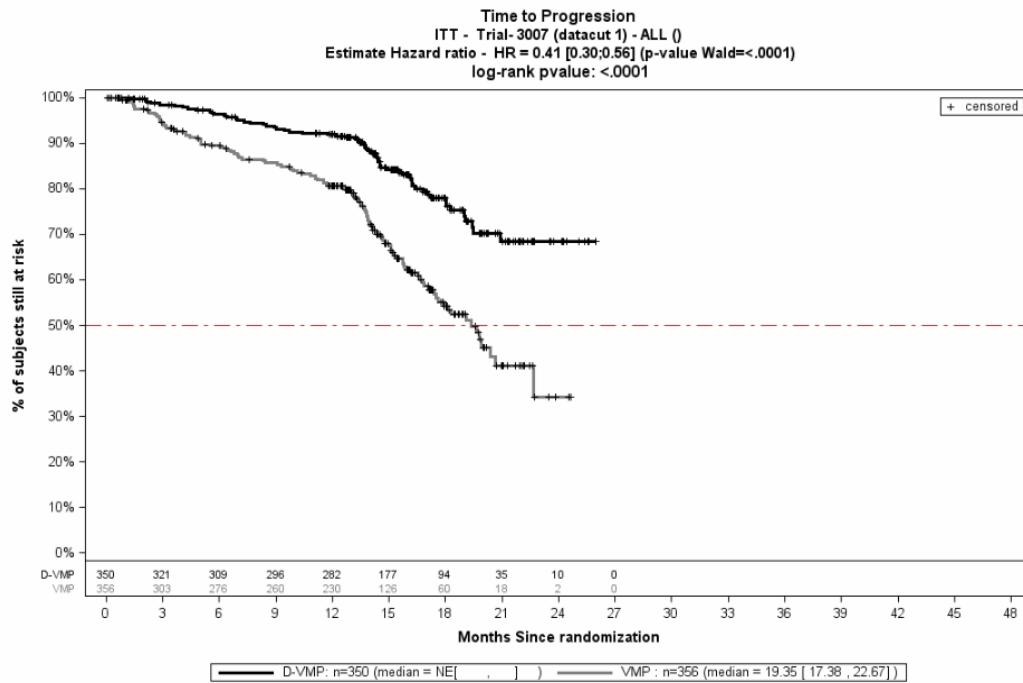
In diesem Anhang finden sich die zu den Ereigniszeitanalysen und zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven zu allen verfügbaren Datenschnitten. Kaplan-Meier-Kurven zu den Endpunkten *Gesamtüberleben*, *PFS*, *Zeit bis zur nachfolgenden Myelomtherapie*, *Jegliche unerwünschten Ereignisse*, *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* sowie *Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führen*, finden sich in den entsprechenden Abschnitten in Abschnitt 4.3.1.3.1. In Abschnitt 4.3.1.3.1. ist auch die Kaplan-Meier-Kurve für die *Verschlechterung der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30* um eine MCID von ≥ 10 Punkten aufgeführt, die hier zusätzlich aufgeführt ist.

Alle Kaplan-Meier-Kurven sind in den von Janssen durchgeführten Zusatzanalysen enthalten (73). In den Fällen, bei denen eine weitere Referenz vorliegt, ist diese unterhalb der Grafik angegeben.

Morbidität - Zeit bis zur Krankheitsprogression – RCT

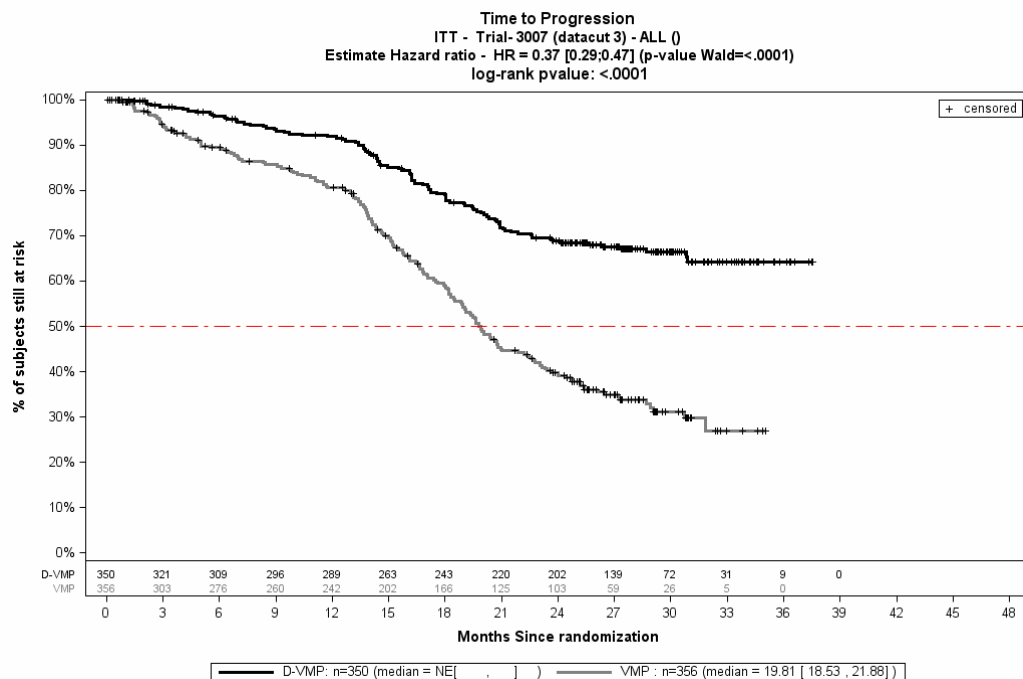
ITT-Population, Erhebung mittels validiertem computergeschützten Algorithmus, stratifizierte Analyse

1. Datenschnitt



Quelle: Studienbericht 54767414MMY3007, Abbildung GEFTTP01 (45), Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt

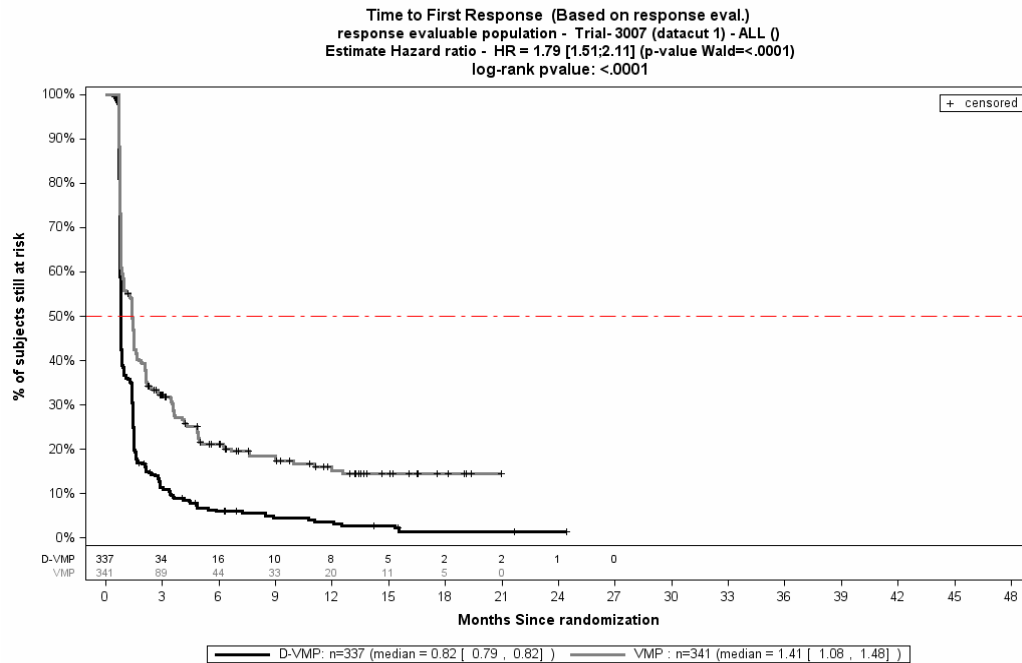


Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

Morbidität - Zeit bis zum ersten Ansprechen – RCT

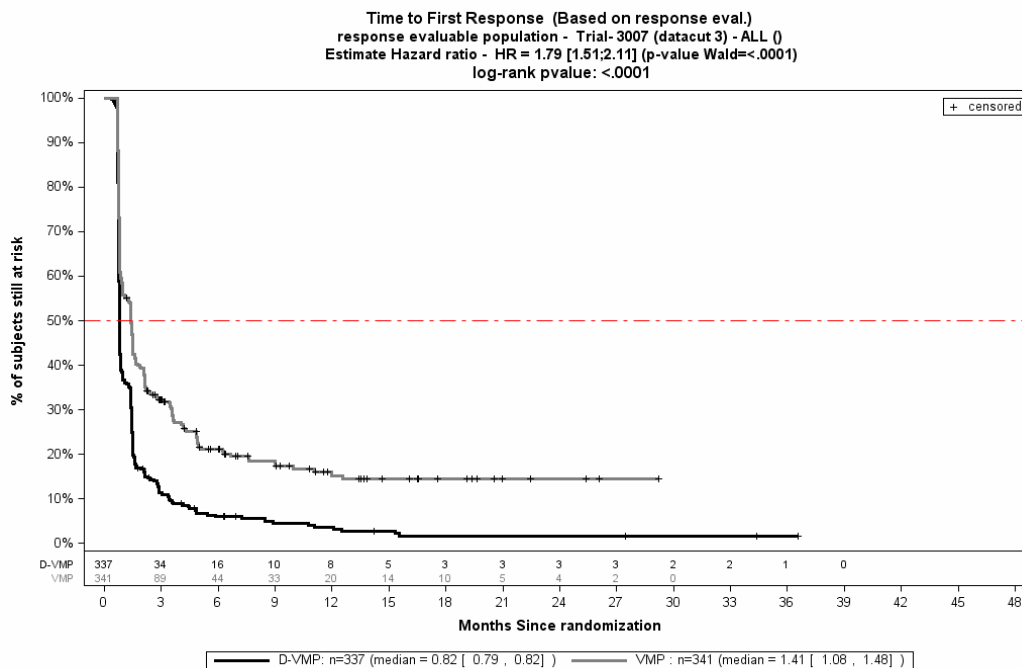
Population mit bewertbarem Ansprechen, Erhebung mittels validiertem computergeschützten Algorithmus, stratifizierte Analyse

1. Datenschnitt



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

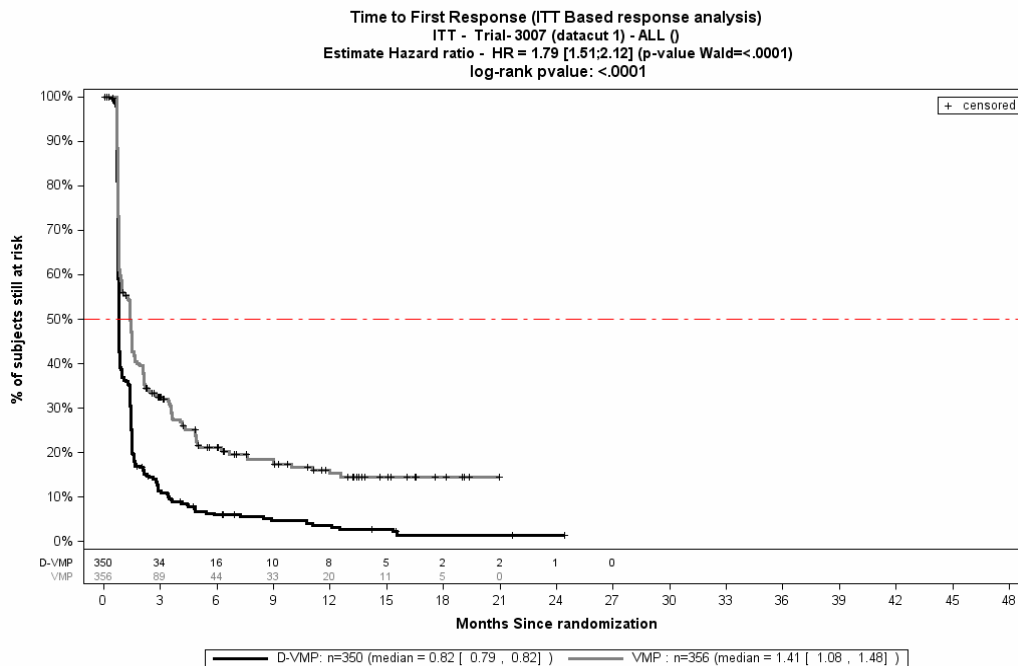
3. Datenschnitt



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

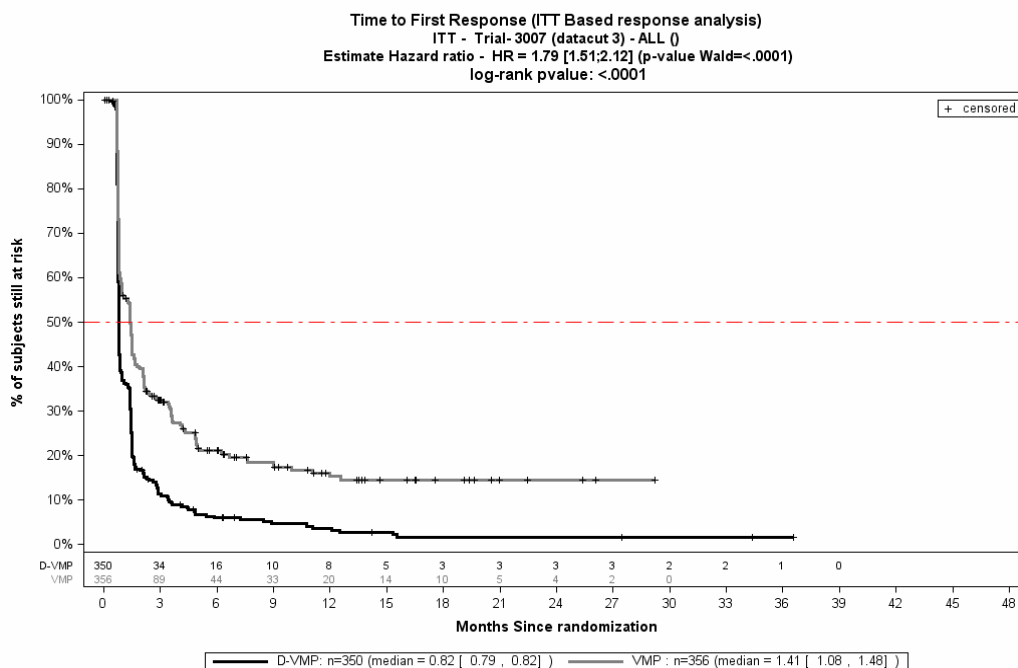
ITT-Population, Erhebung mittels validiertem computergeschützten Algorithmus, stratifizierte Analyse

1. Datenschnitt



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt

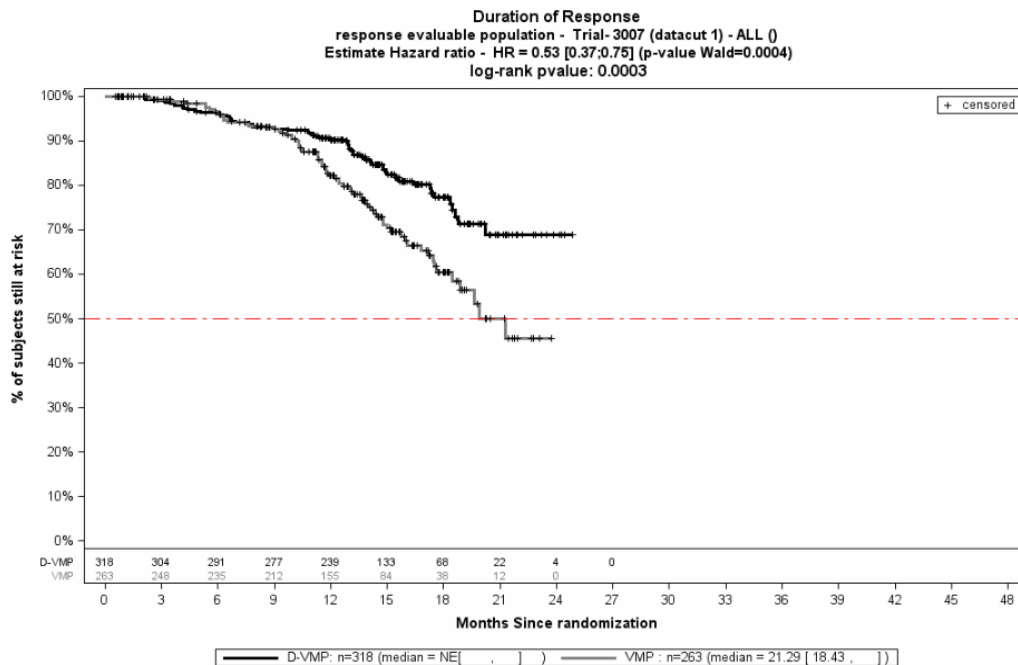


Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

Morbidität – Dauer des Ansprechens RCT

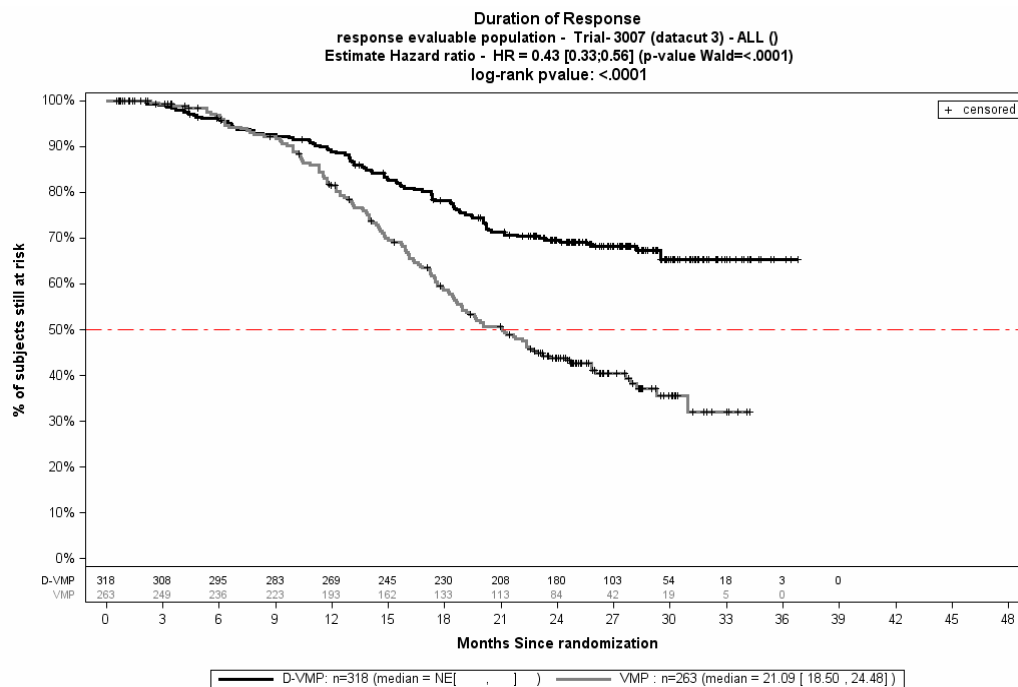
Population mit bewertbarem Ansprechen $\geq$ PR

1. Datenschnitt



Quelle: Studienbericht 54767414MMY3007, Abbildung GEFDOR01 (45); Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt

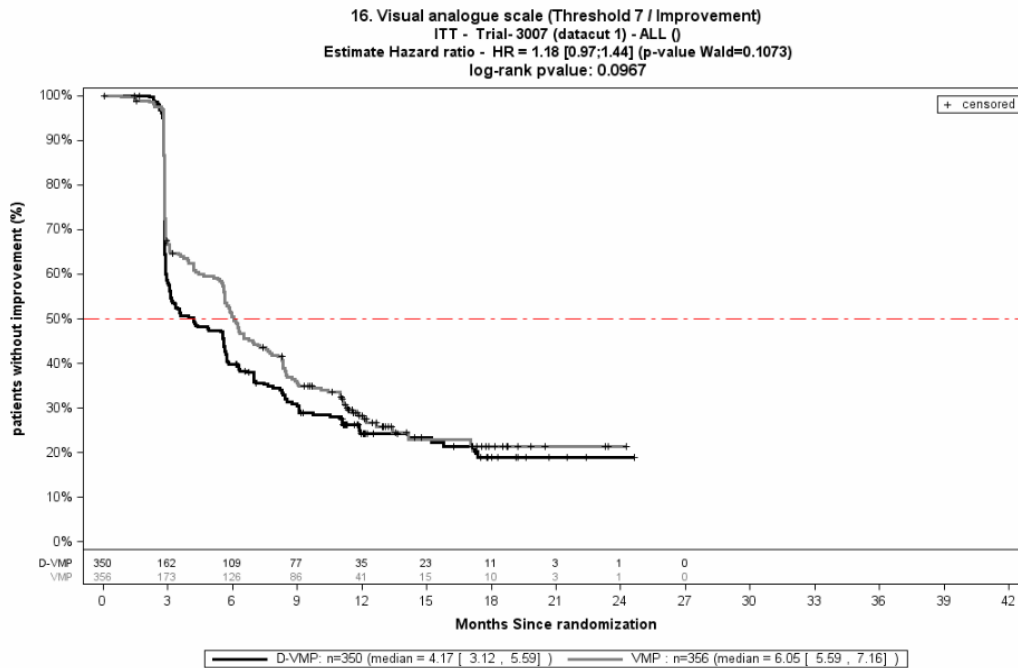


Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

Morbidität – EQ-5D VAS – RCT

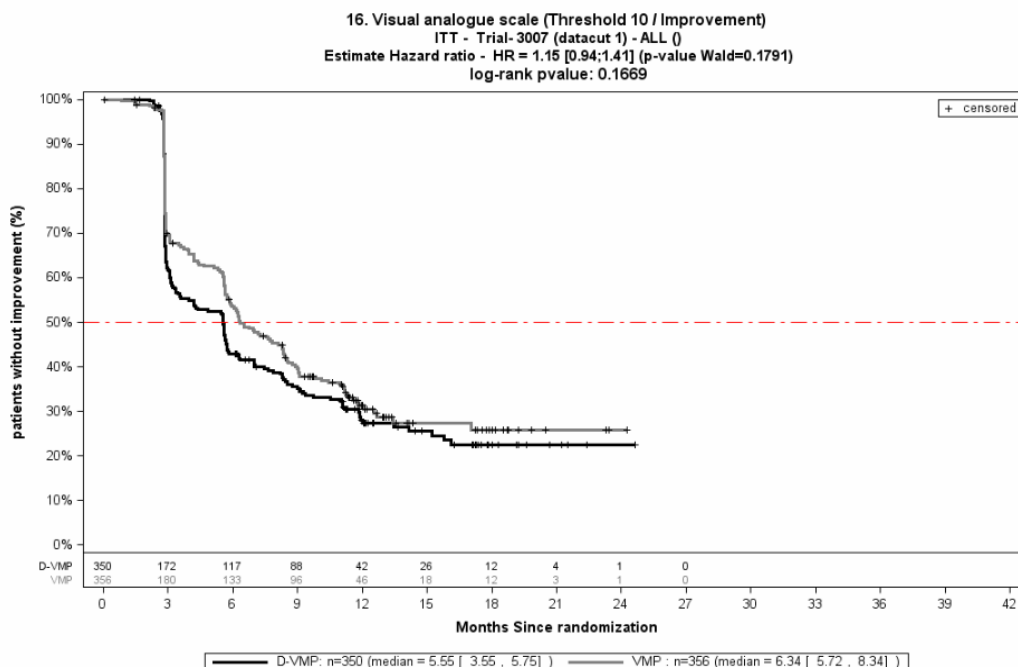
ITT-Population

1. Datenschnitt, Verbesserung, MCID ≥ 7

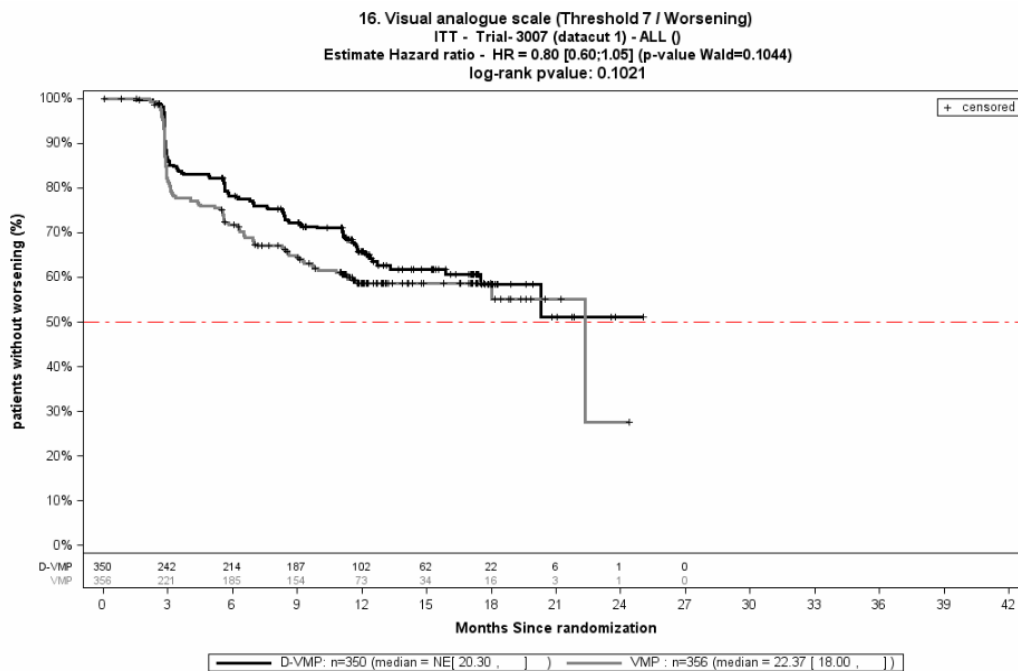


Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

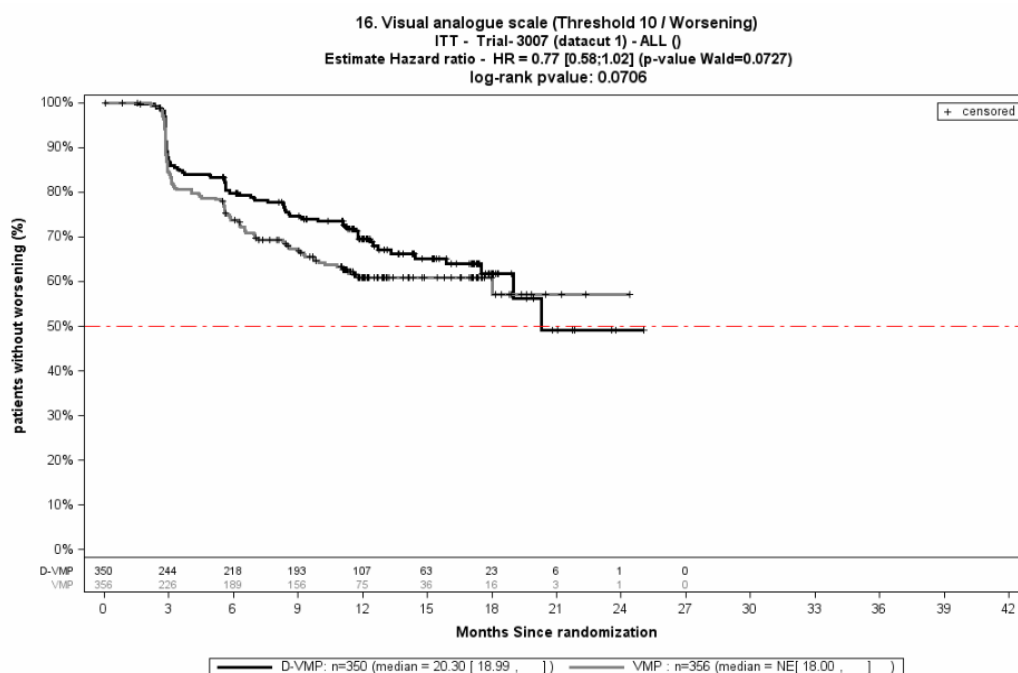
1. Datenschnitt, Verbesserung, MCID ≥ 10



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

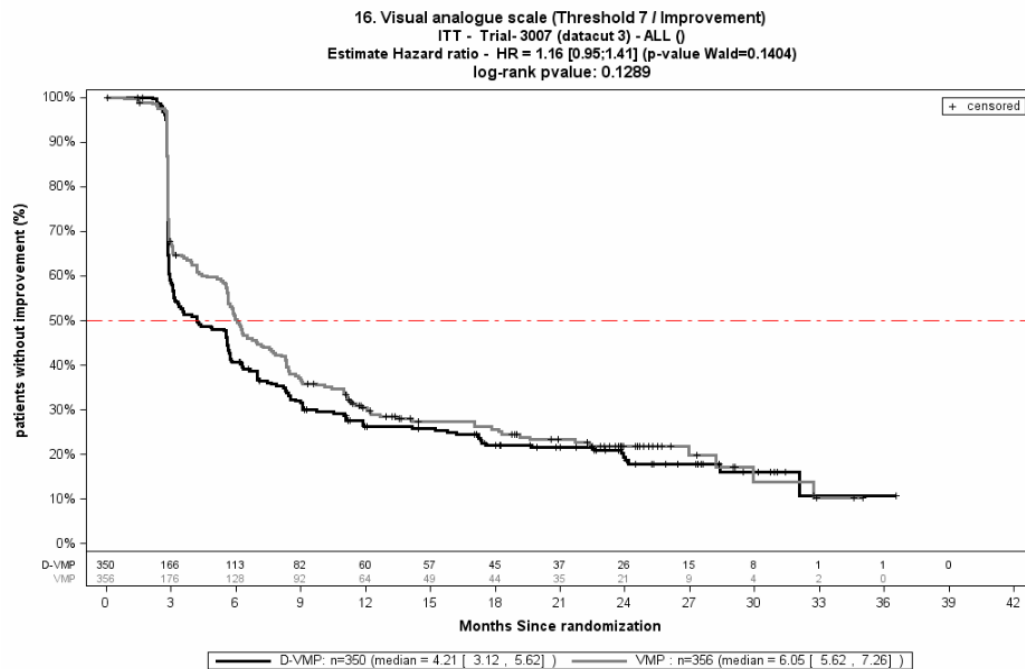
1. Datenschnitt, Verschlechterung, MCID ≥ 7 

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, MCID ≥ 10 

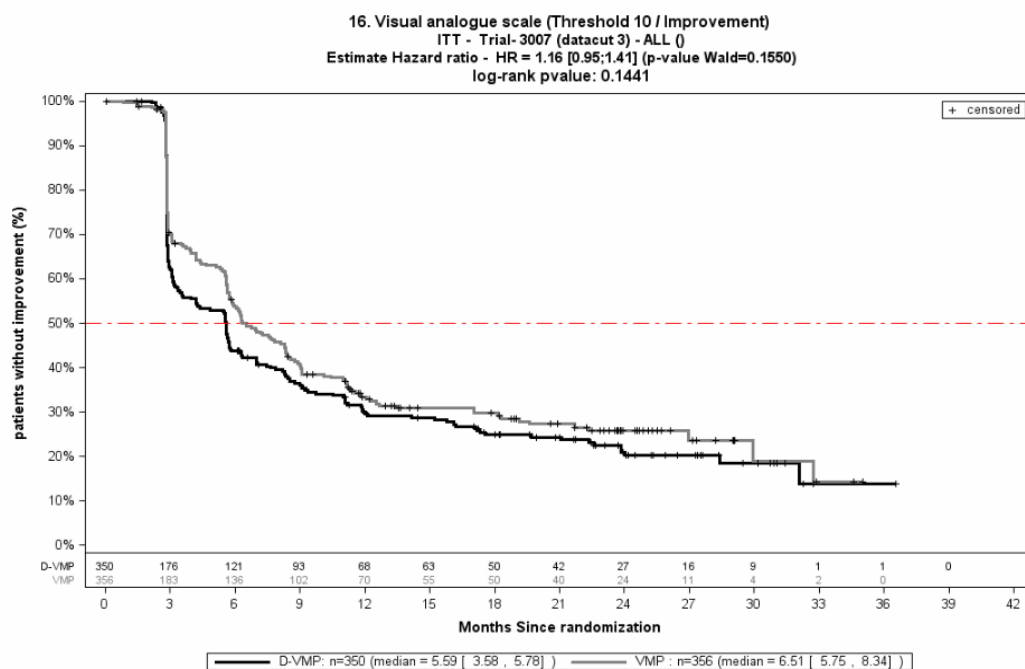
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Verbesserung, MCID ≥ 7



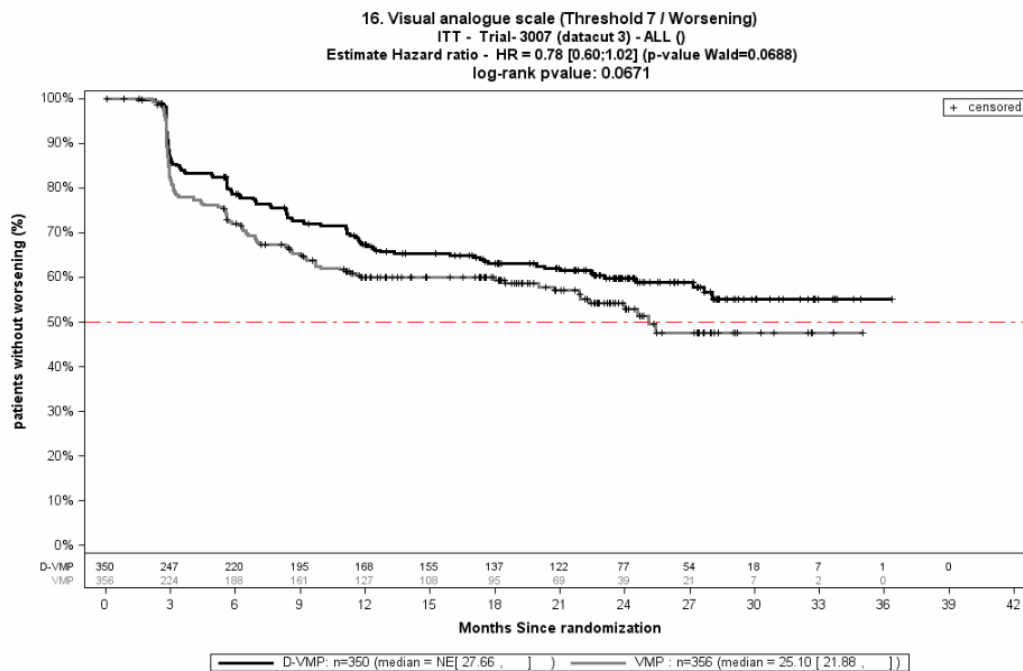
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Verbesserung, MCID ≥ 10



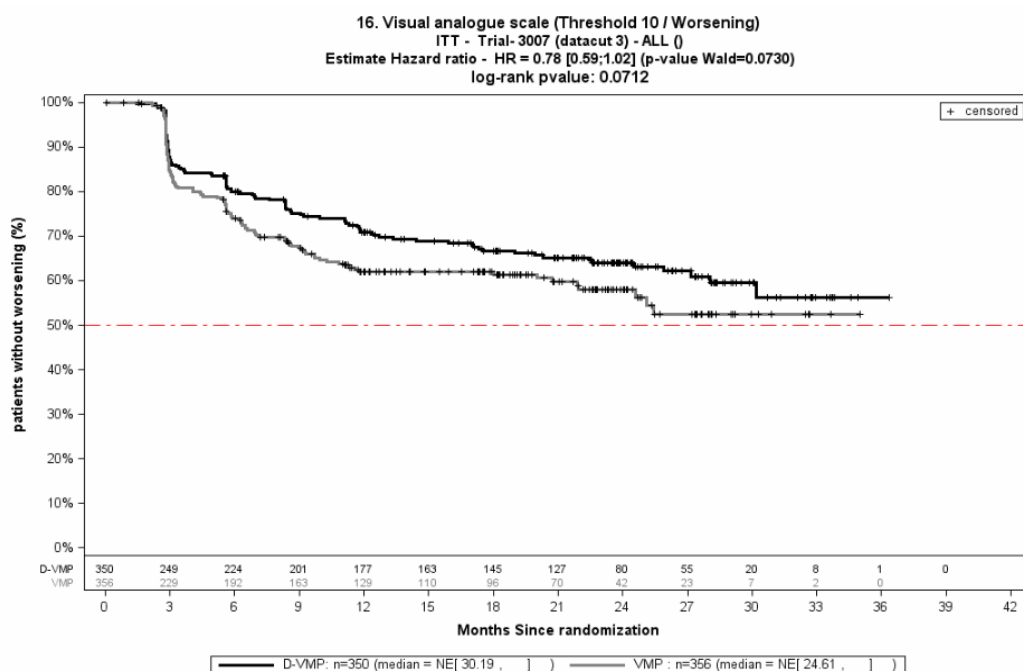
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Verschlechterung, MCID ≥ 7



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Verschlechterung, MCID ≥ 10

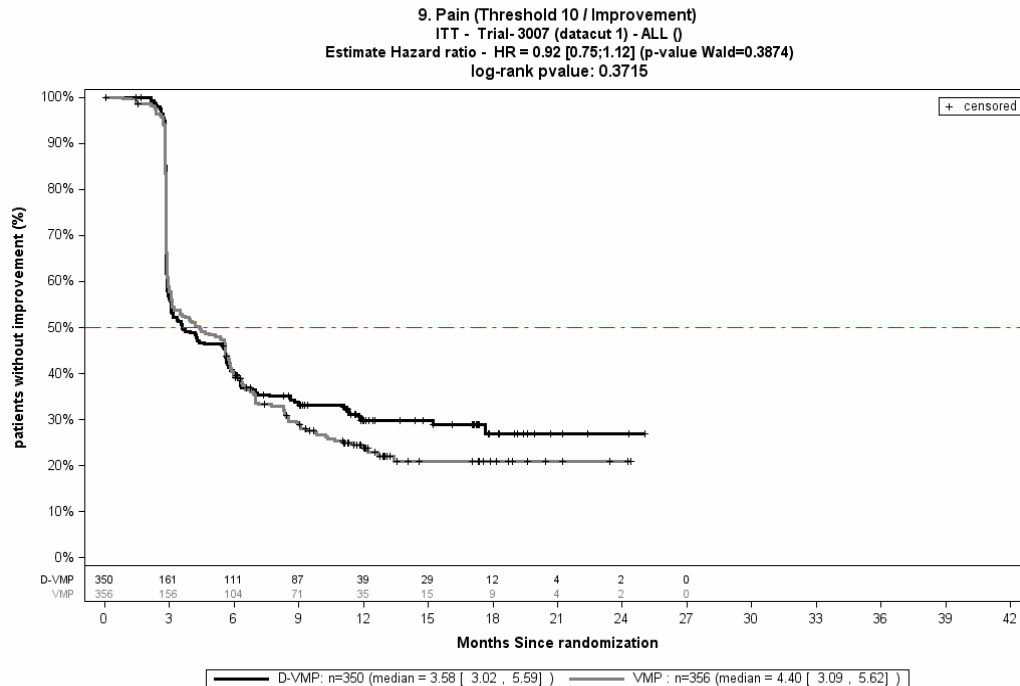


Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen– RCT

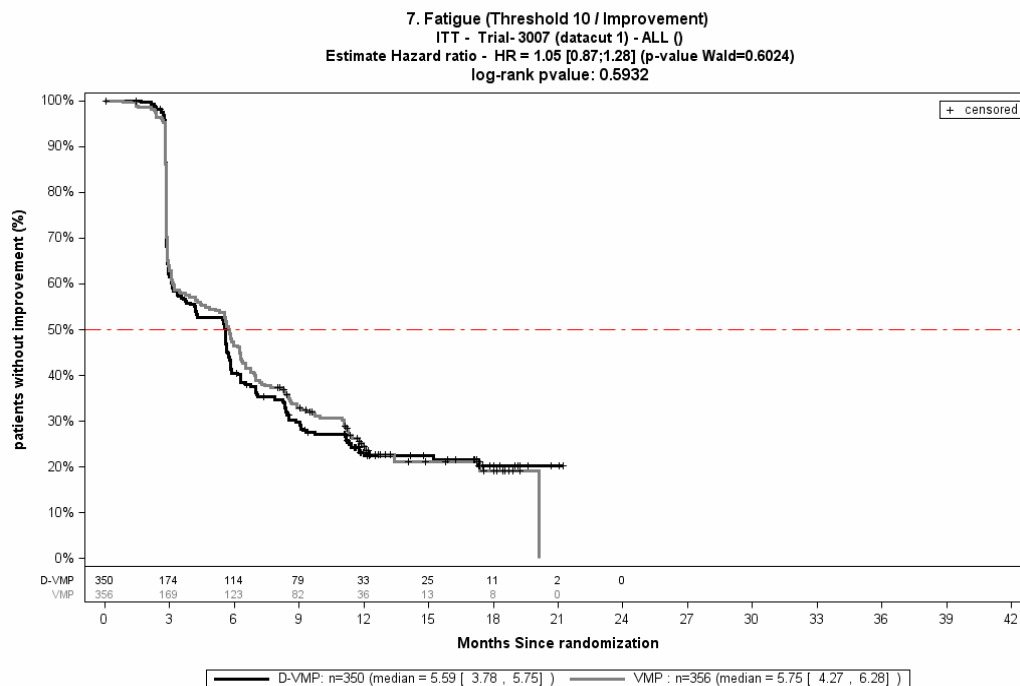
ITT-Population

1. Datenschnitt, Verbesserung, MCID ≥ 10 , Schmerz



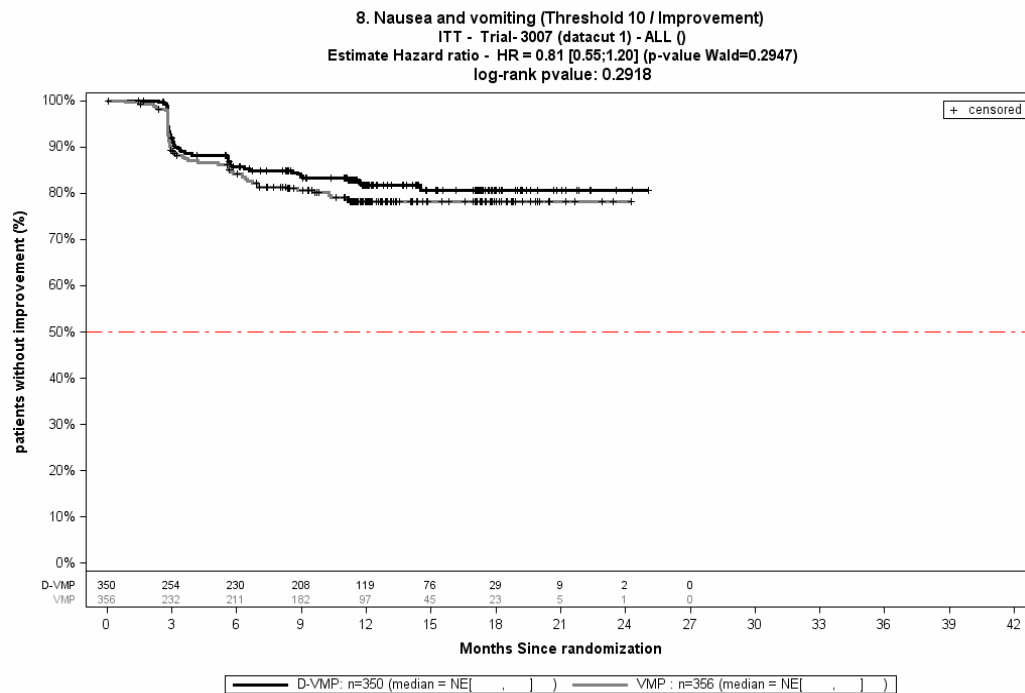
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Verbesserung, MCID ≥ 10 , Fatigue



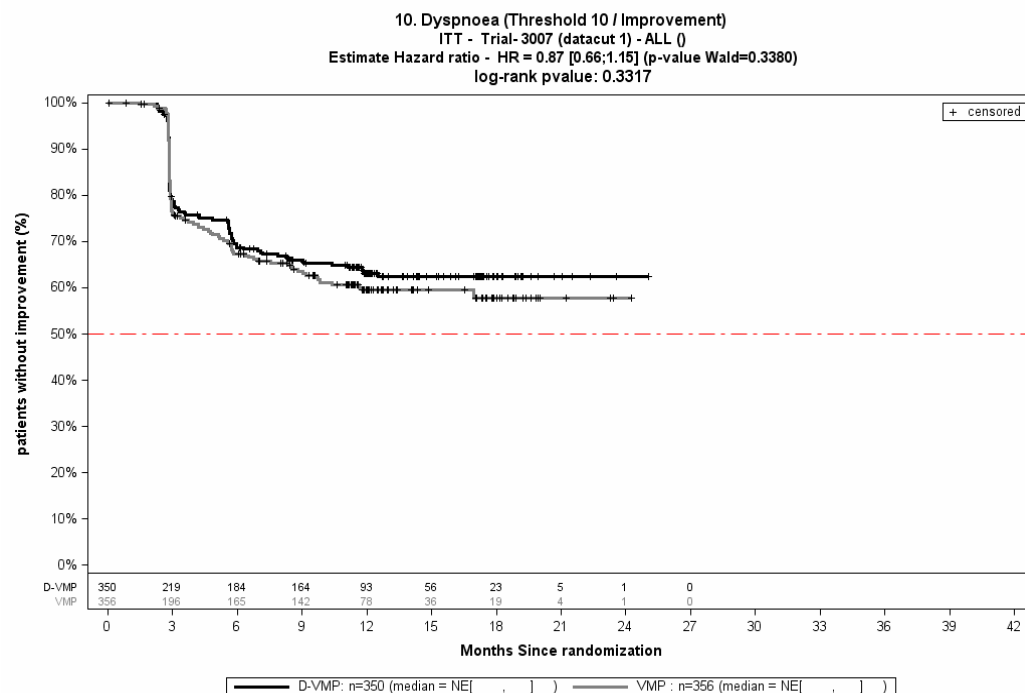
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Verbesserung, MCID ≥ 10 , Übelkeit und Erbrechen

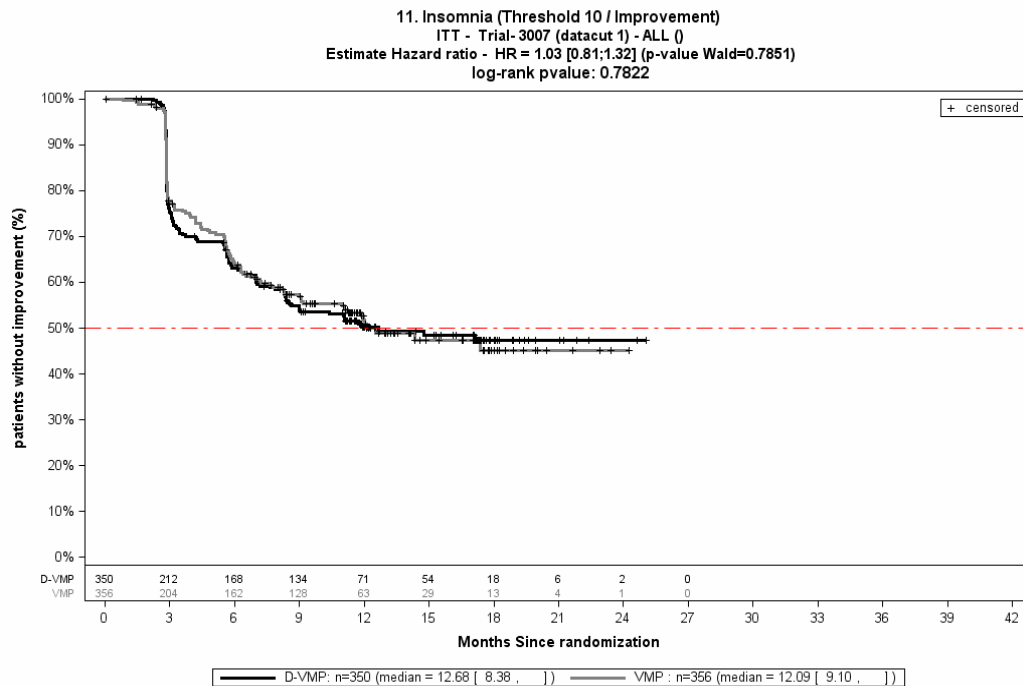


Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

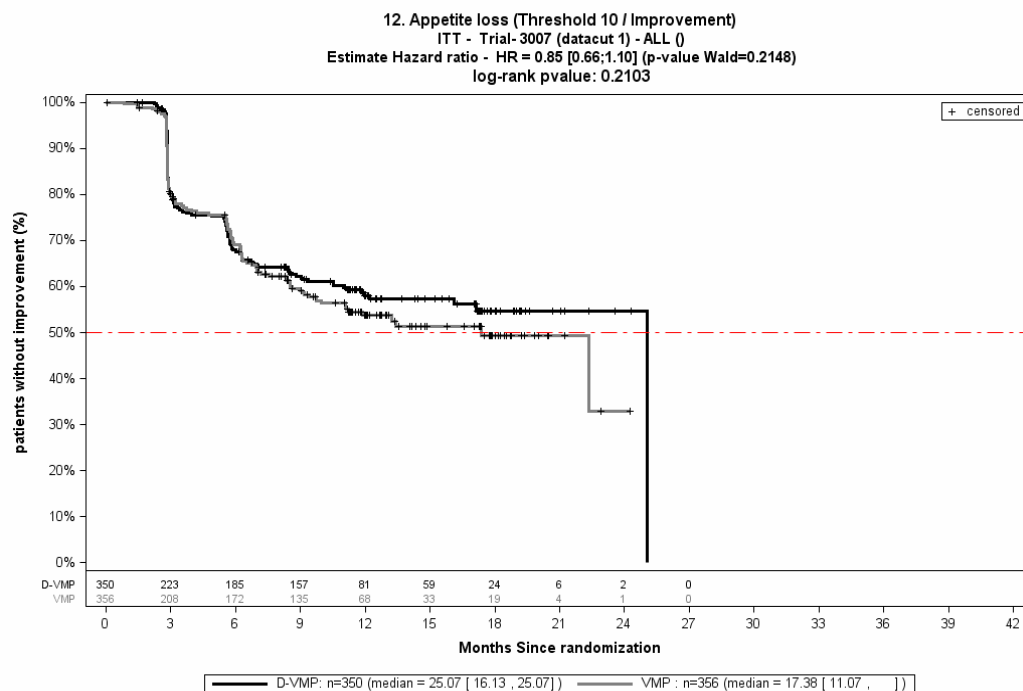
1. Datenschnitt, Verbesserung, MCID ≥ 10 , Dyspnoe



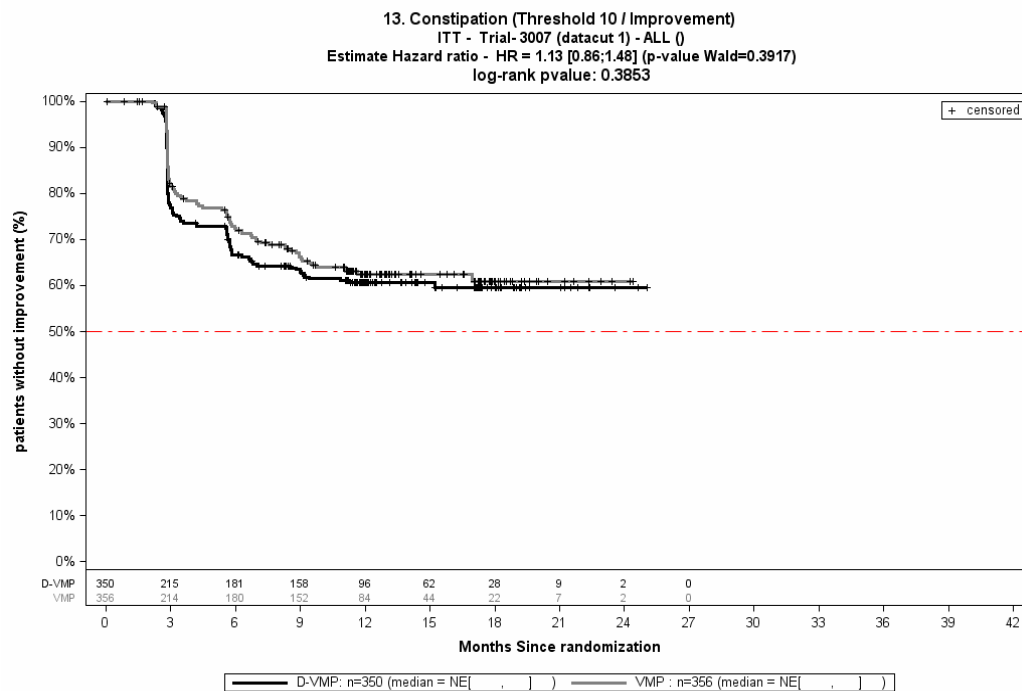
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Verbesserung, MCID ≥ 10 , Insomnie

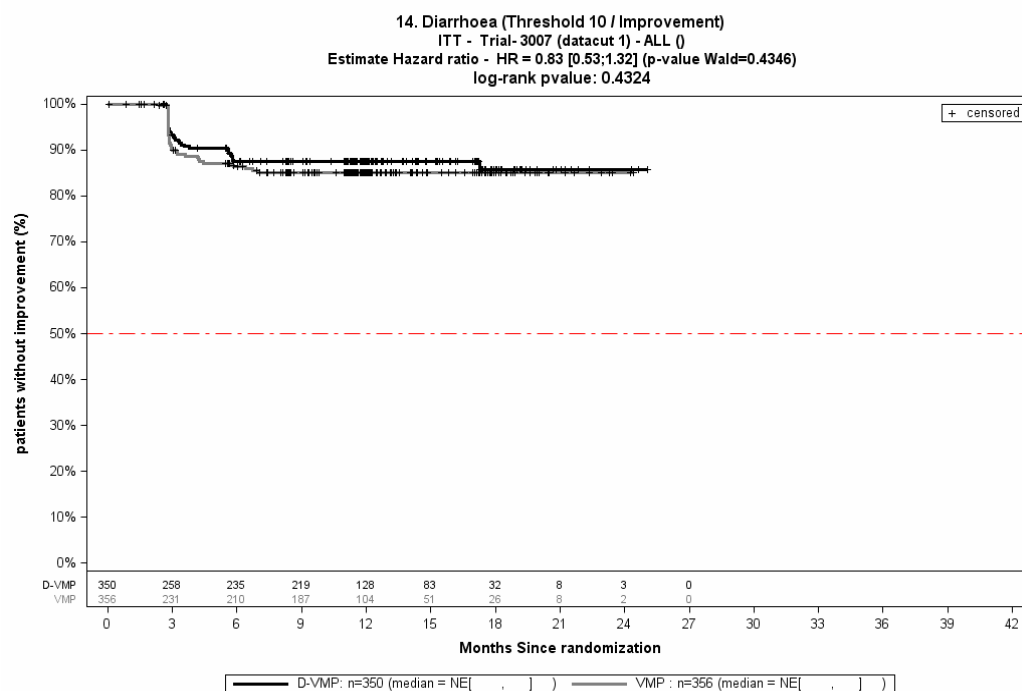
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Verbesserung, MCID ≥ 10 , Appetitlosigkeit

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

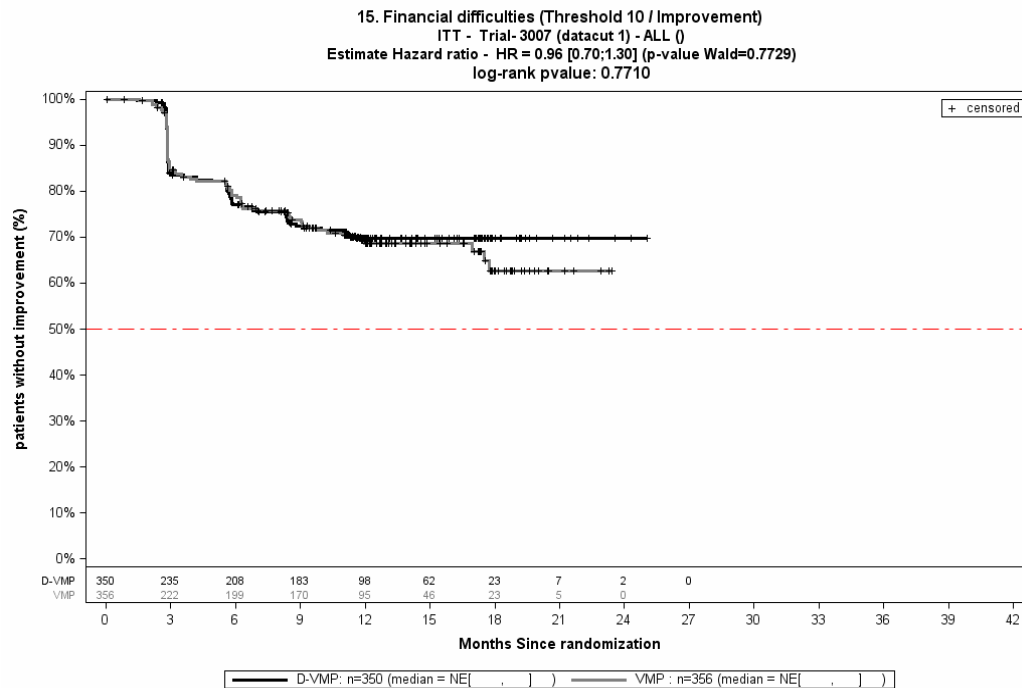
1. Datenschnitt, Verbesserung, MCID ≥ 10 , Obstipation

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Verbesserung, MCID ≥ 10 , Diarrhoe

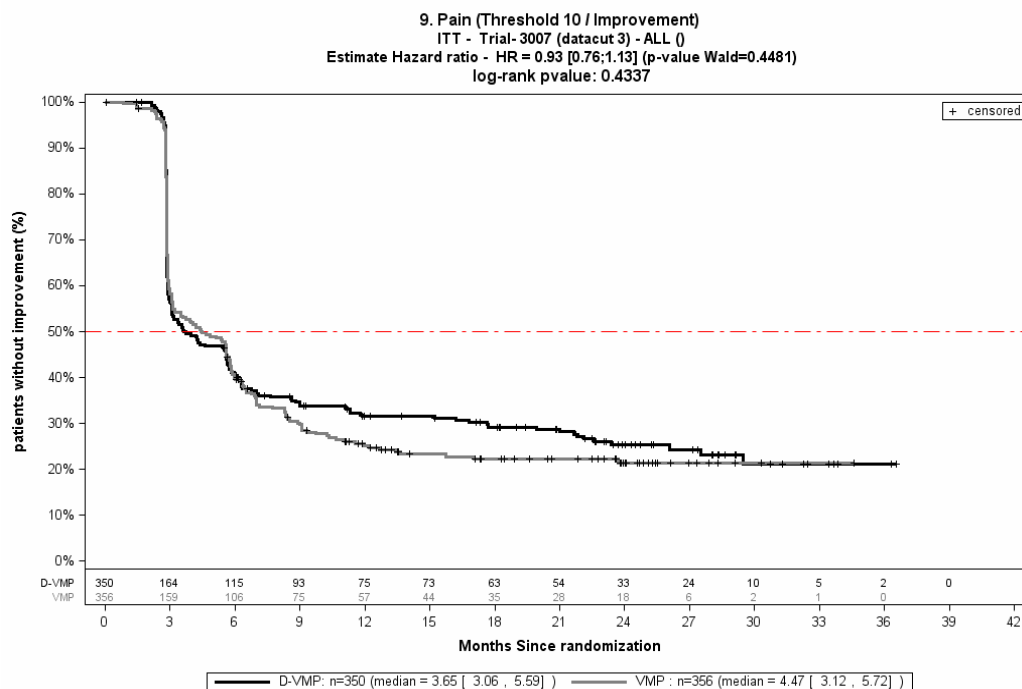
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Verbesserung, MCID ≥ 10 , Finanzielle Schwierigkeiten



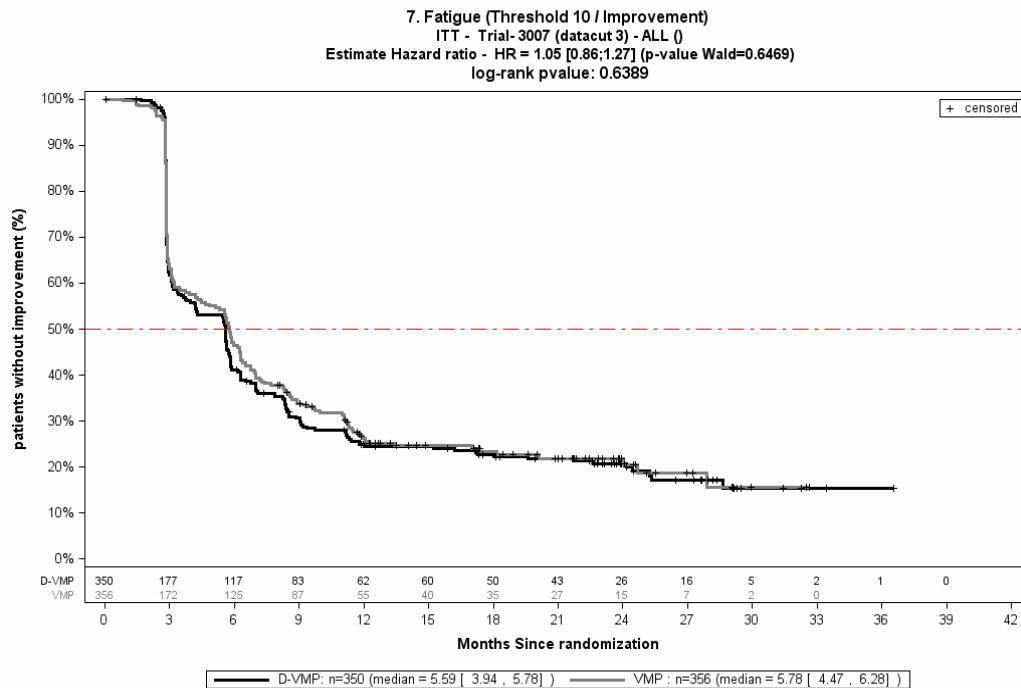
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Verbesserung, MCID ≥ 10 , Schmerz



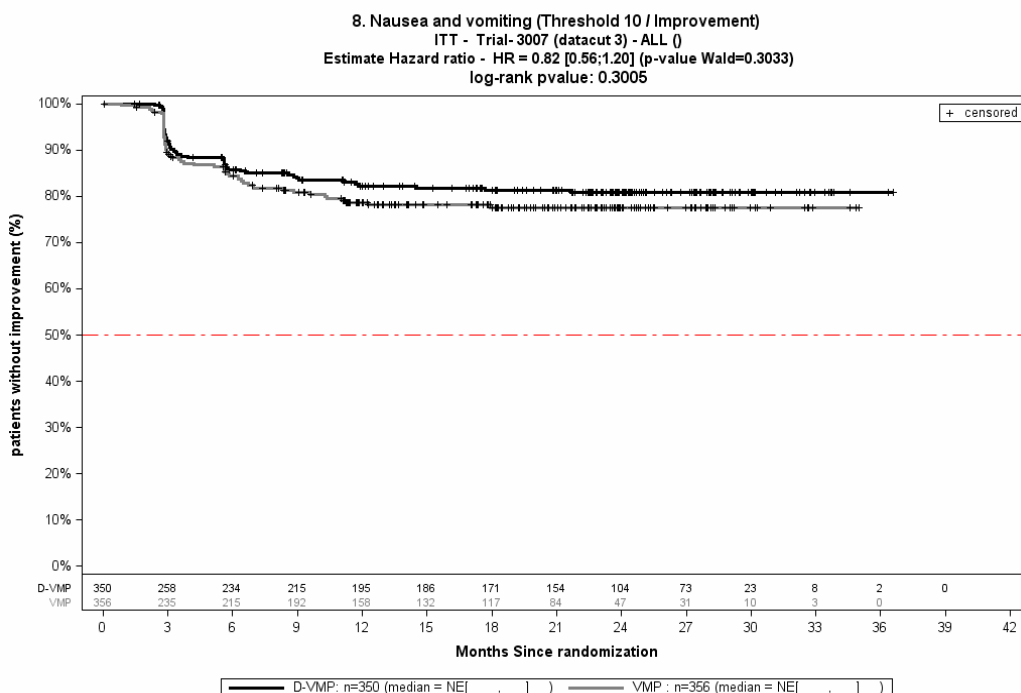
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Verbesserung, MCID ≥ 10 , Fatigue



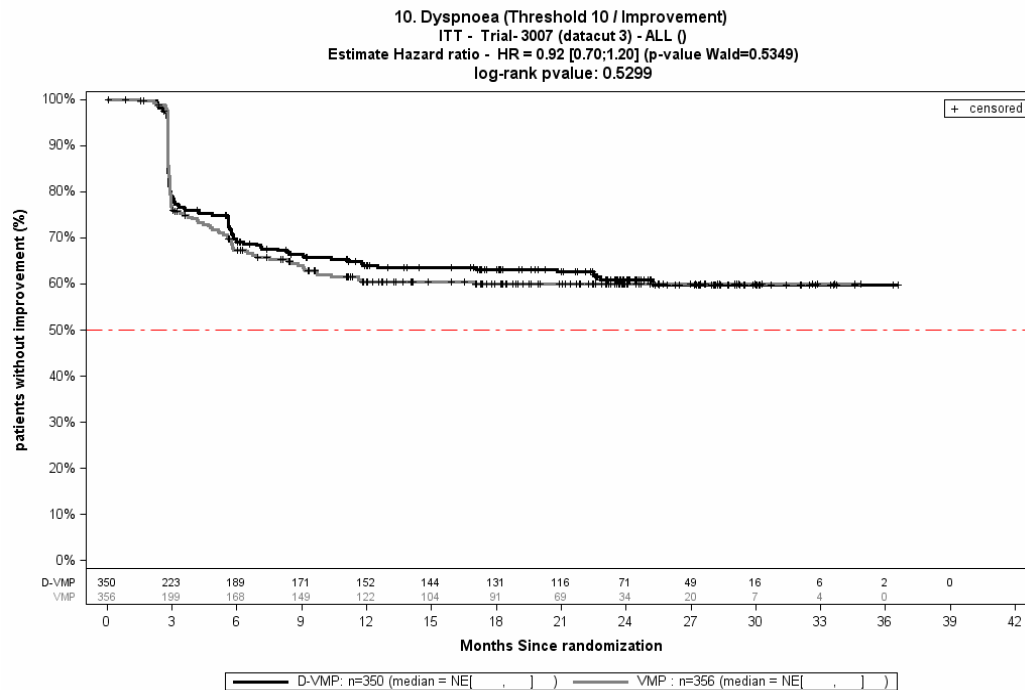
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Verbesserung, MCID ≥ 10 , Übelkeit und Erbrechen



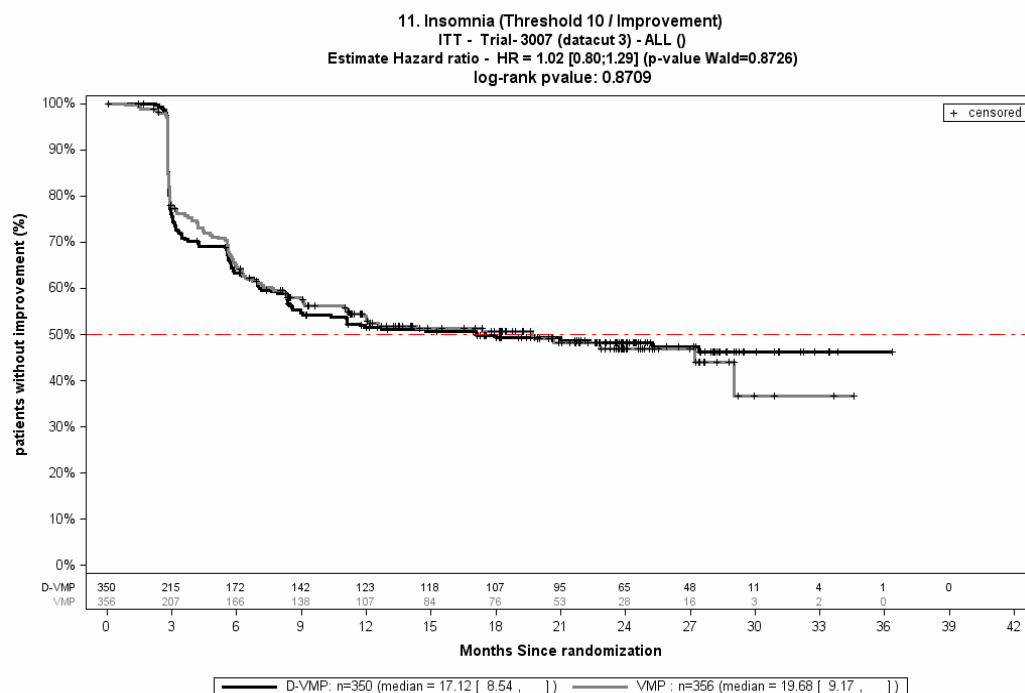
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Verbesserung, MCID ≥ 10 , Dyspnoe



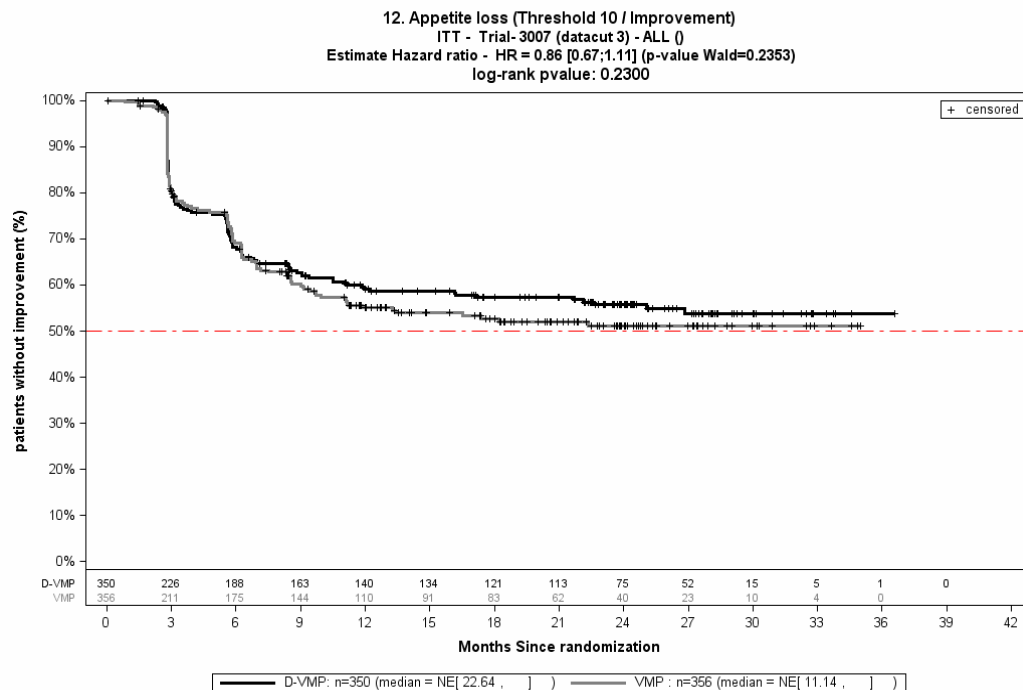
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Verbesserung, MCID ≥ 10 , Insomnie



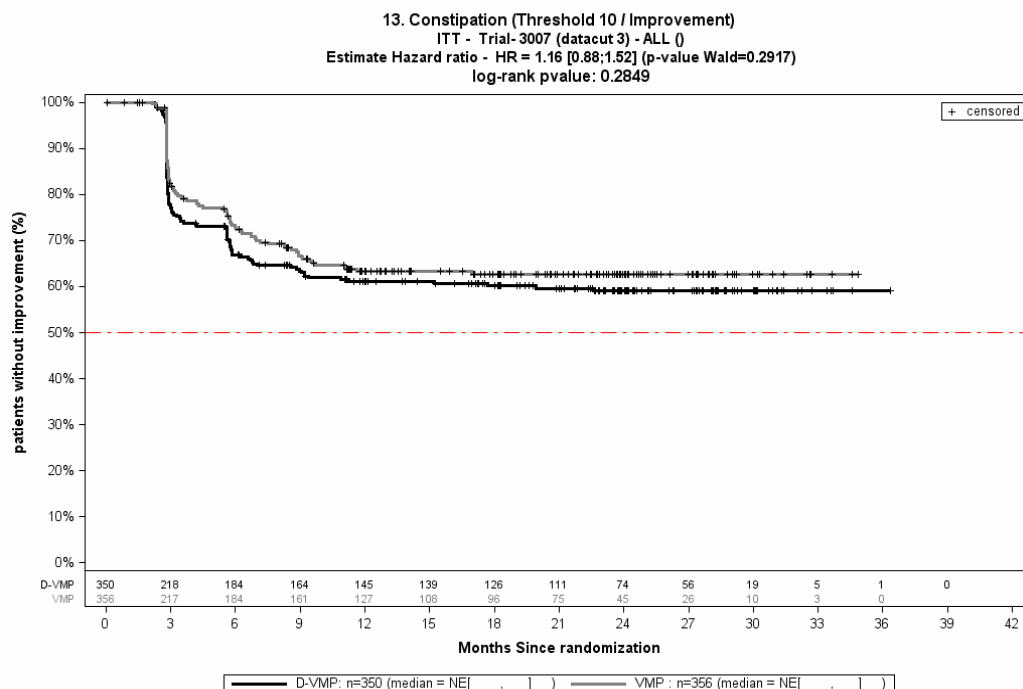
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Verbesserung, MCID ≥ 10 , Appetitlosigkeit



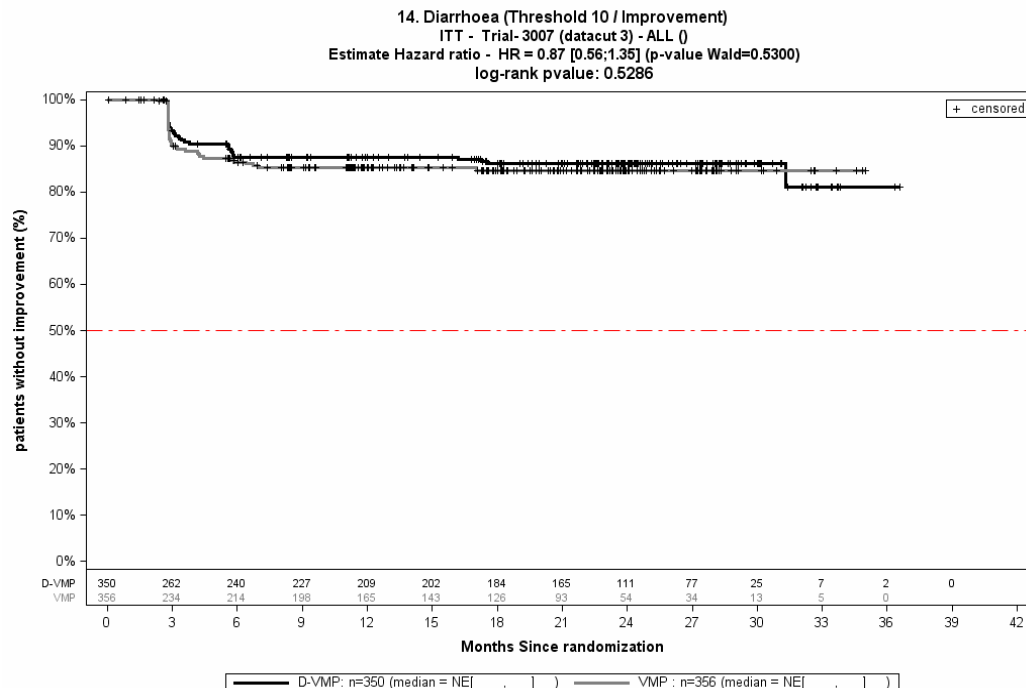
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Verbesserung, MCID ≥ 10 , Obstipation



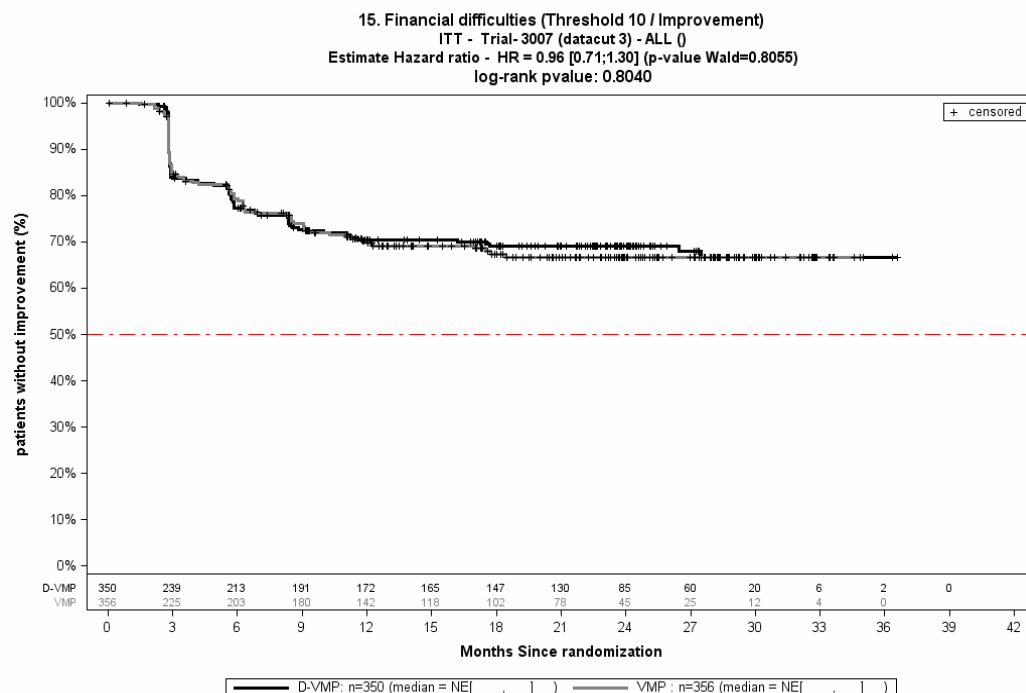
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Verbesserung, MCID ≥ 10 , Diarrhoe

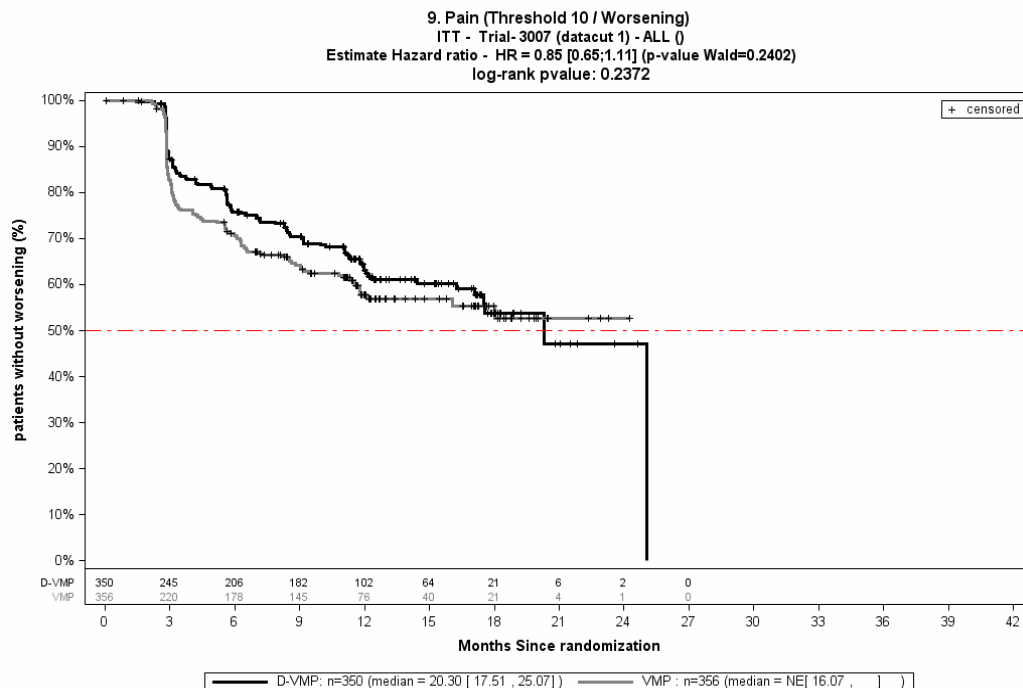


Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

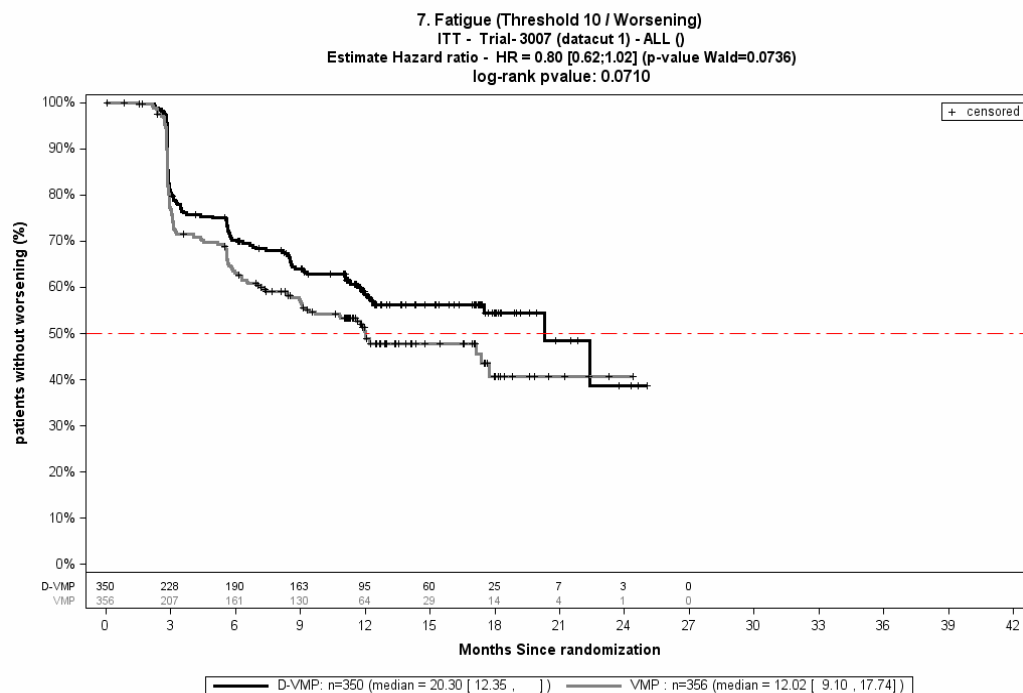
3. Datenschnitt, Verbesserung, MCID ≥ 10 , Finanzielle Schwierigkeiten



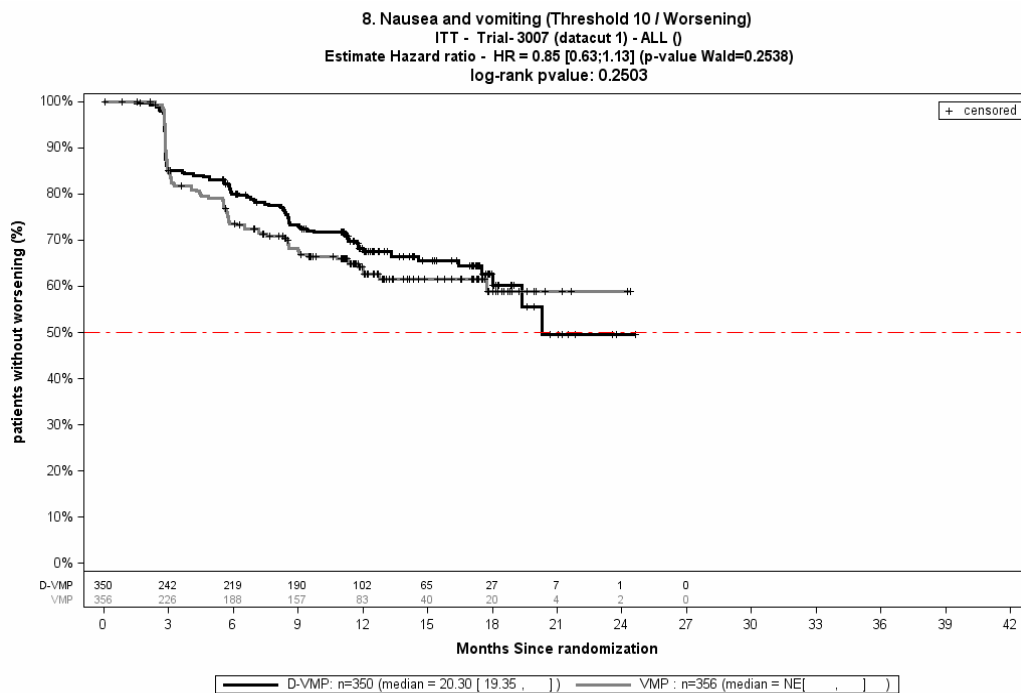
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, MCID ≥ 10 , Schmerz

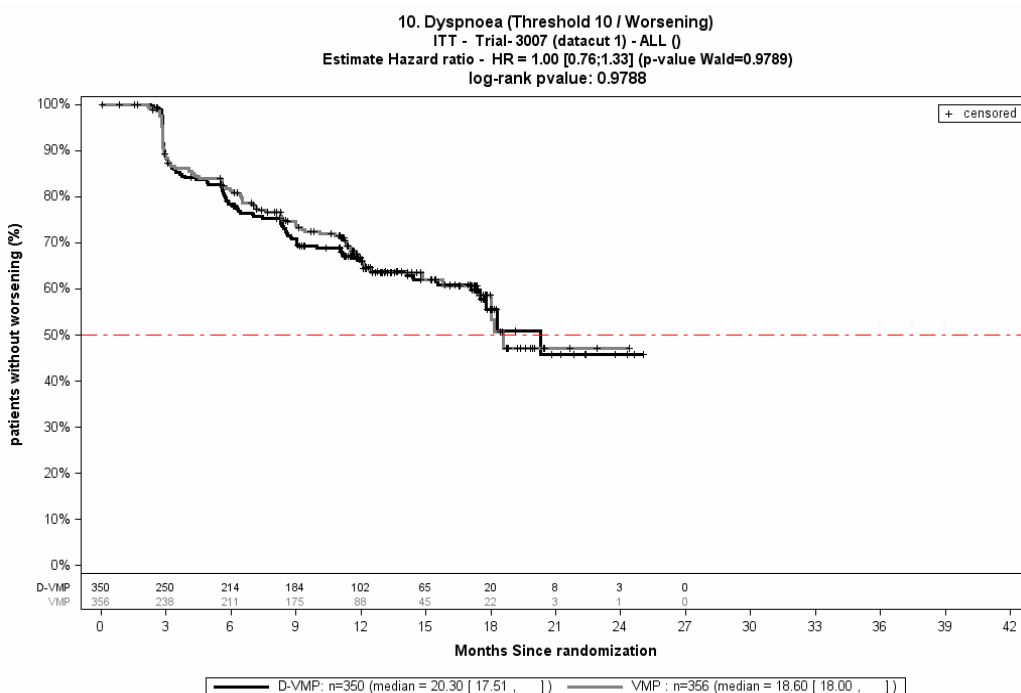
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, MCID ≥ 10 , Fatigue

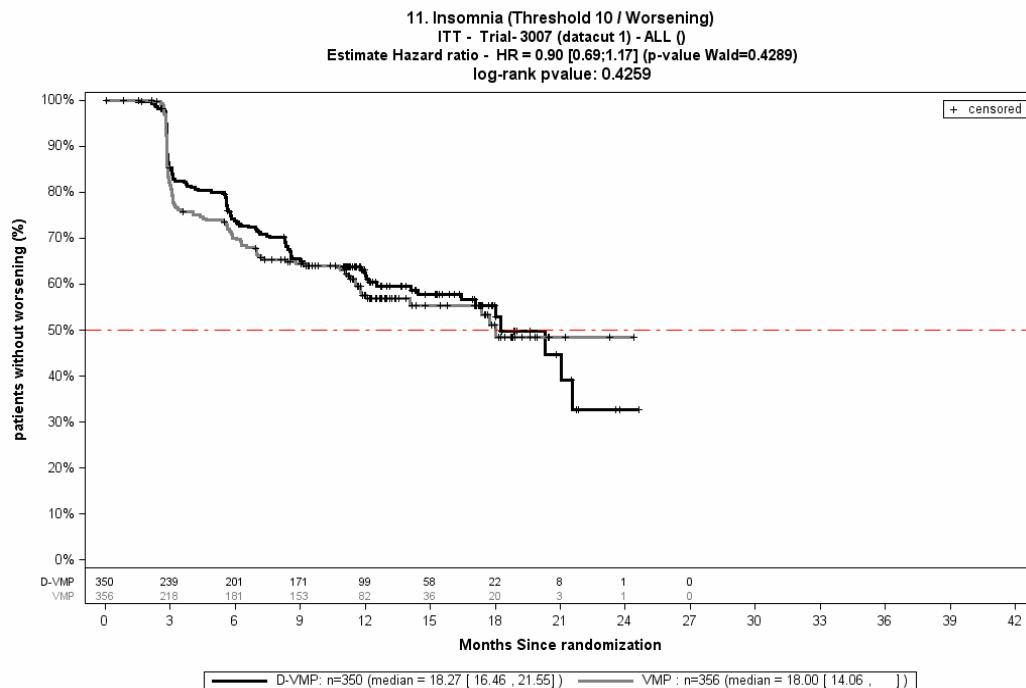
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, MCID ≥ 10 , Übelkeit und Erbrechen

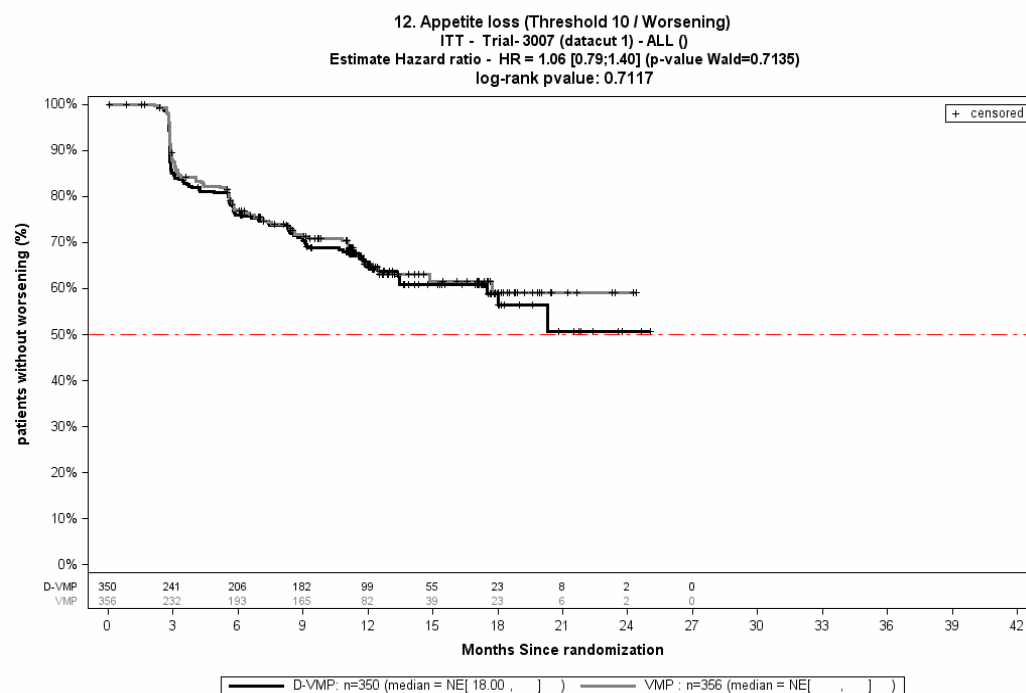
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, MCID ≥ 10 , Dyspnoe

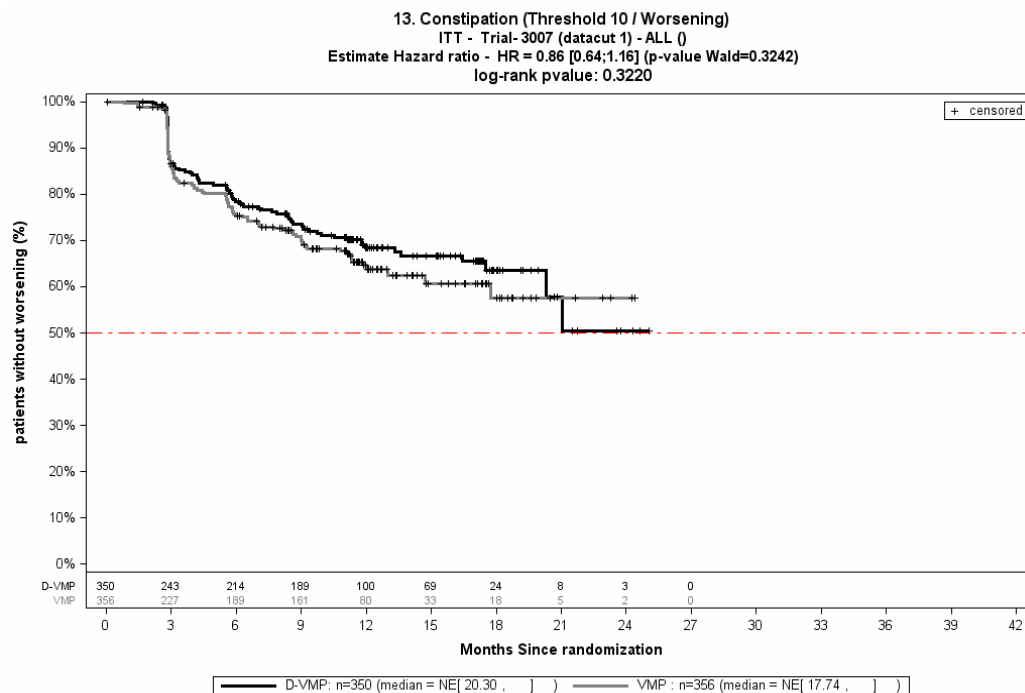
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, MCID ≥ 10 , Insomnie

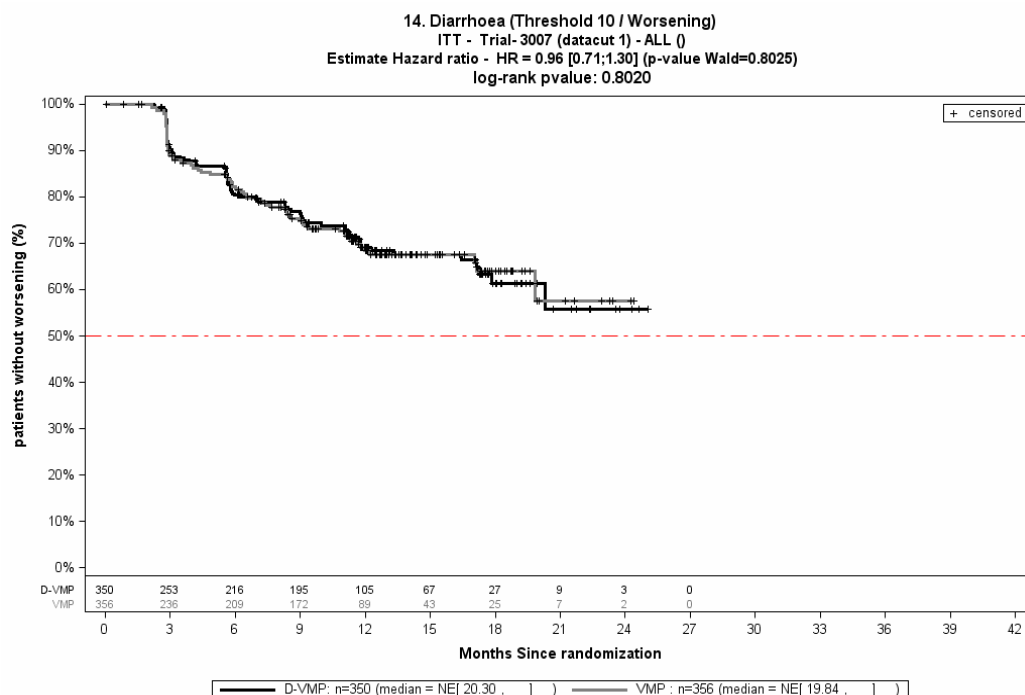
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, MCID ≥ 10 , Appetitlosigkeit

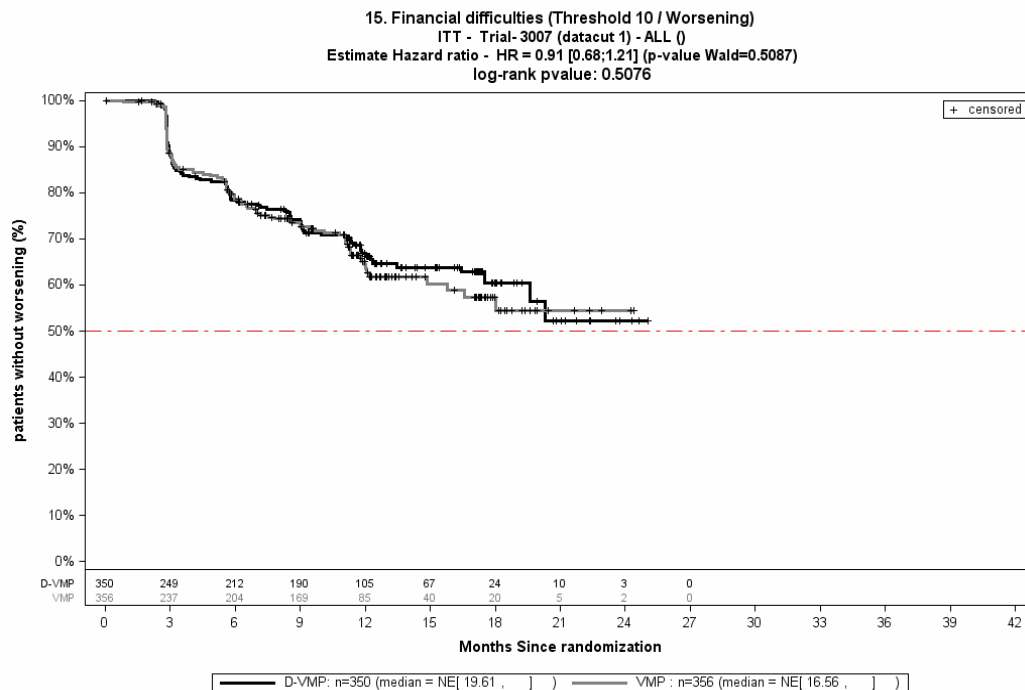
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, MCID ≥ 10 , Obstipation

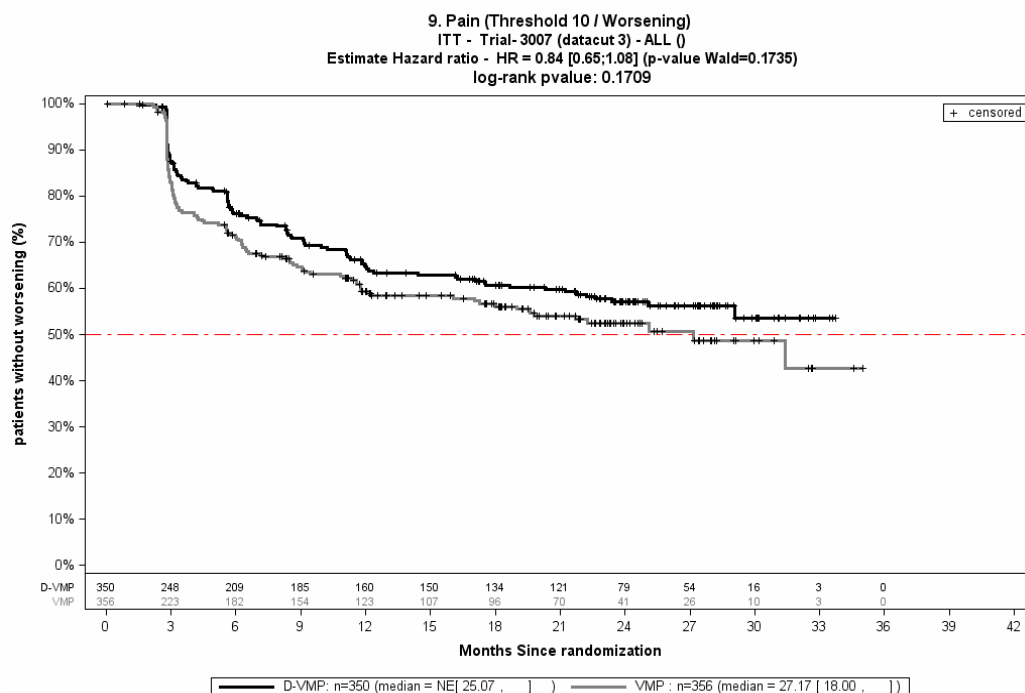
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, MCID ≥ 10 , Diarrhoe

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

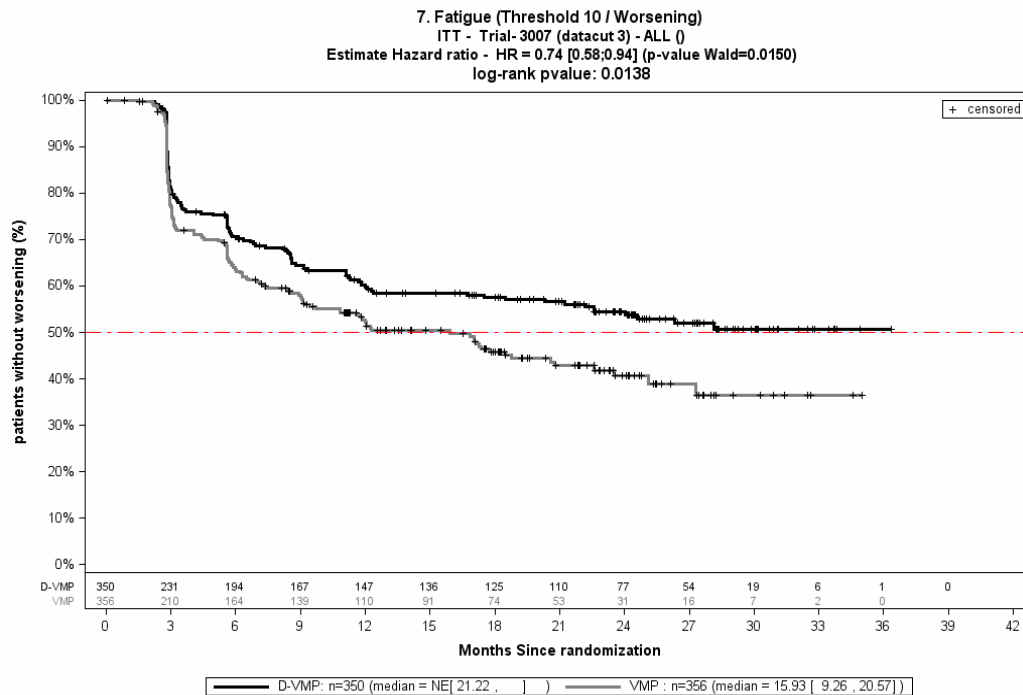
1. Datenschnitt, Verschlechterung, MCID ≥ 10 , Finanzielle Schwierigkeiten

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Verschlechterung, MCID ≥ 10 , Schmerz

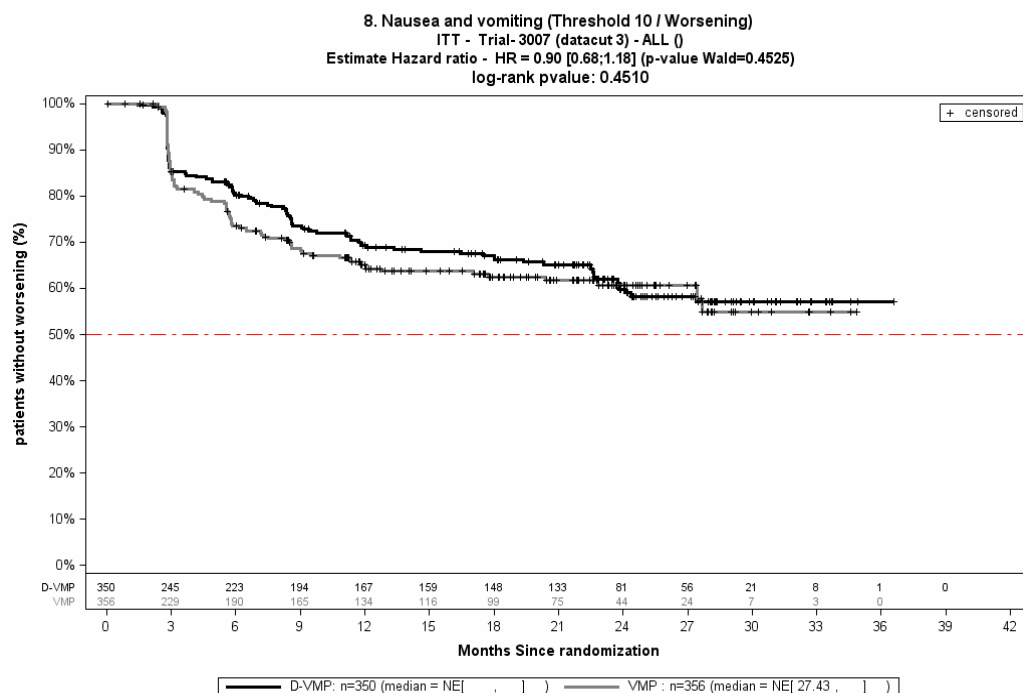
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Verschlechterung, MCID ≥ 10 , Fatigue



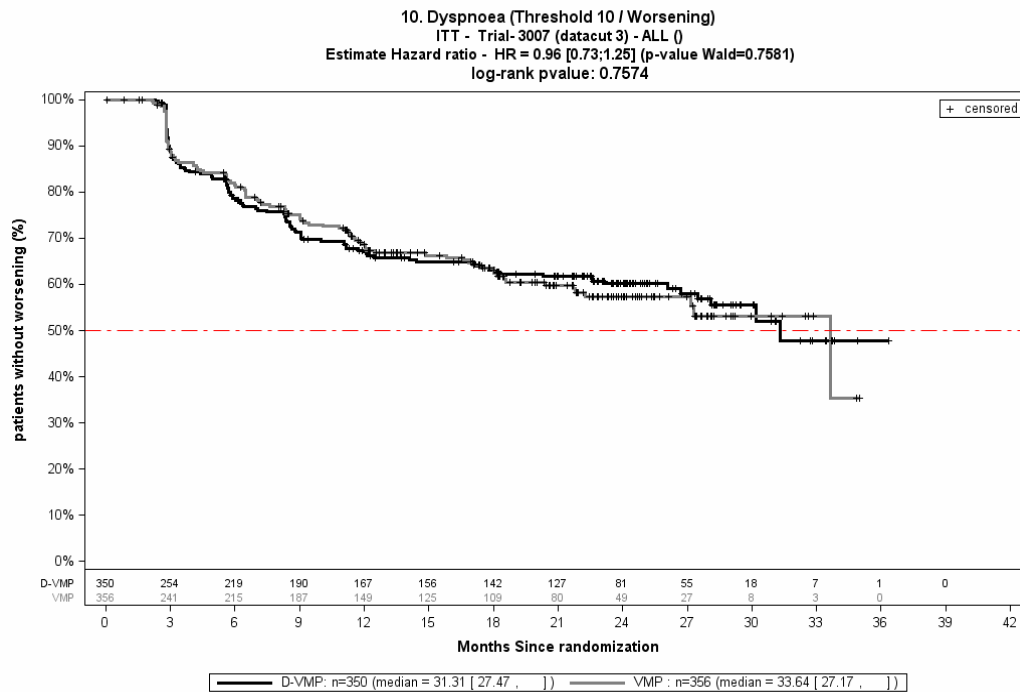
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Verschlechterung, MCID ≥ 10 , Übelkeit und Erbrechen



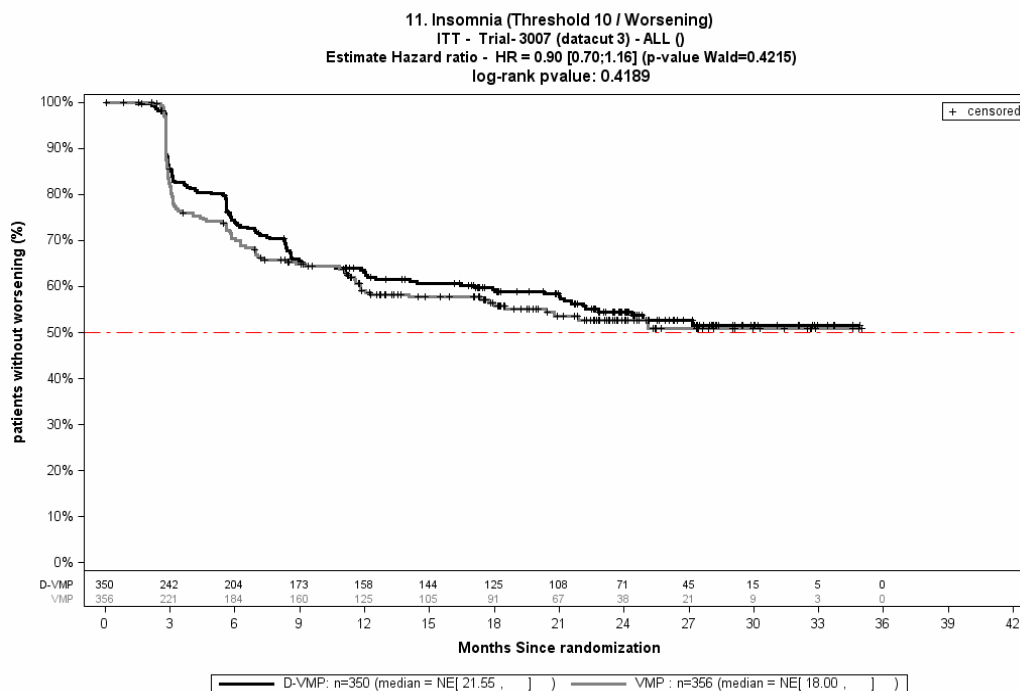
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Verschlechterung, MCID ≥ 10 , Dyspnoe



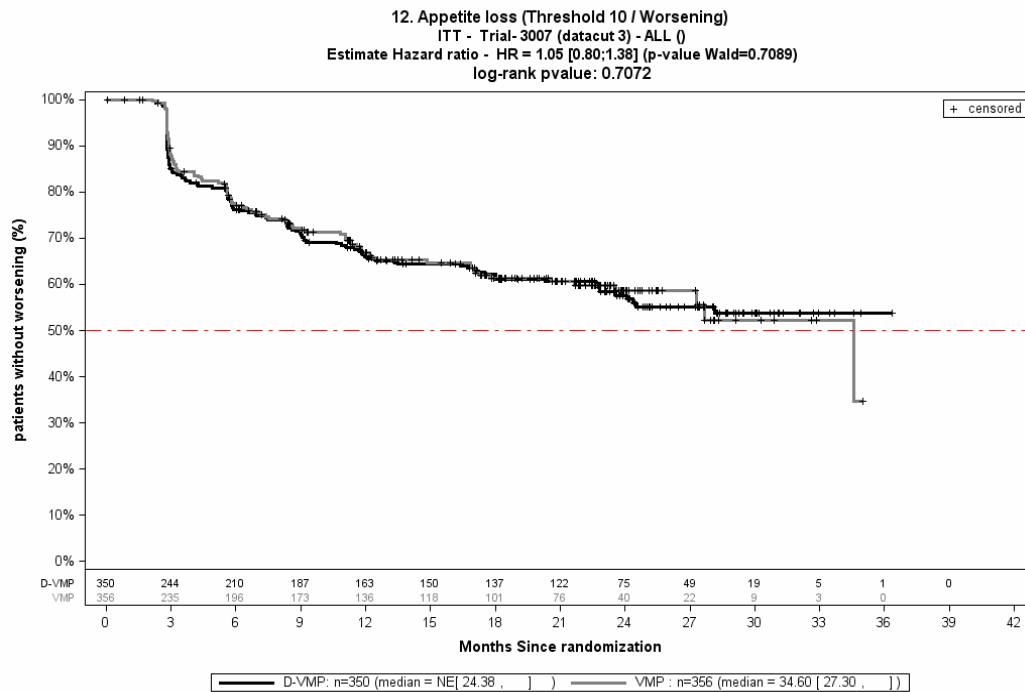
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Verschlechterung, MCID ≥ 10 , Insomnie



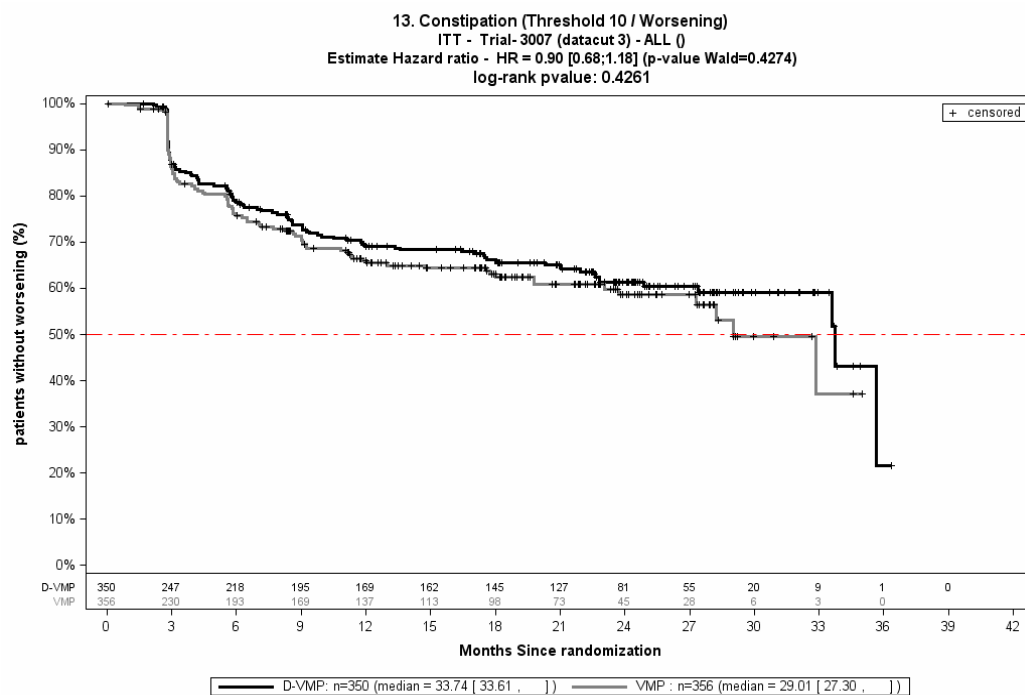
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Verschlechterung, MCID ≥ 10 , Appetitlosigkeit



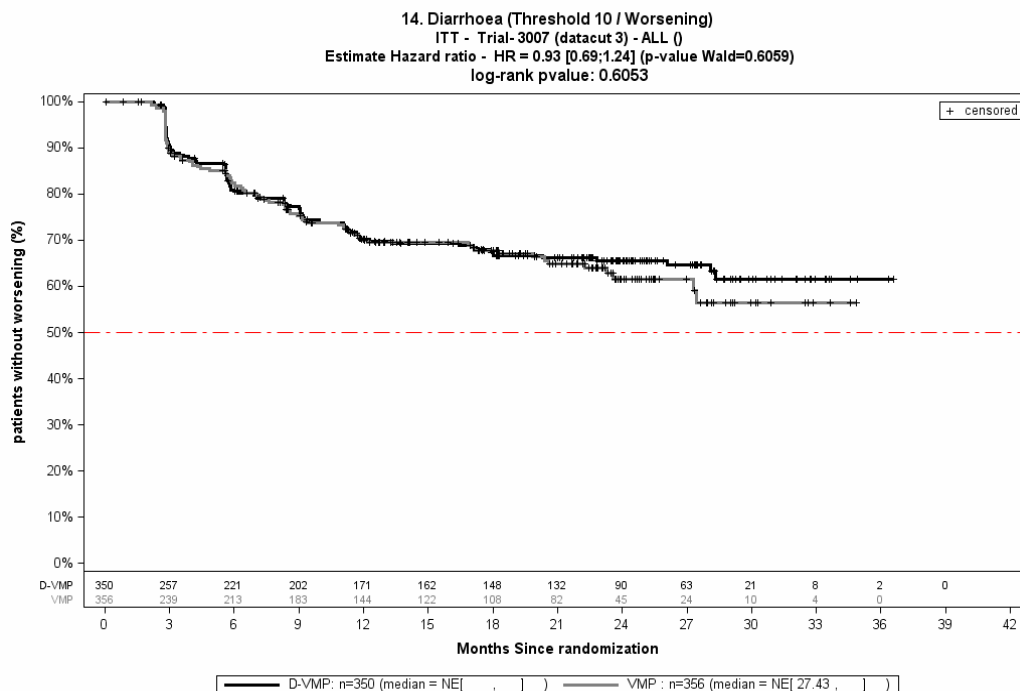
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Verschlechterung, MCID ≥ 10 , Obstipation



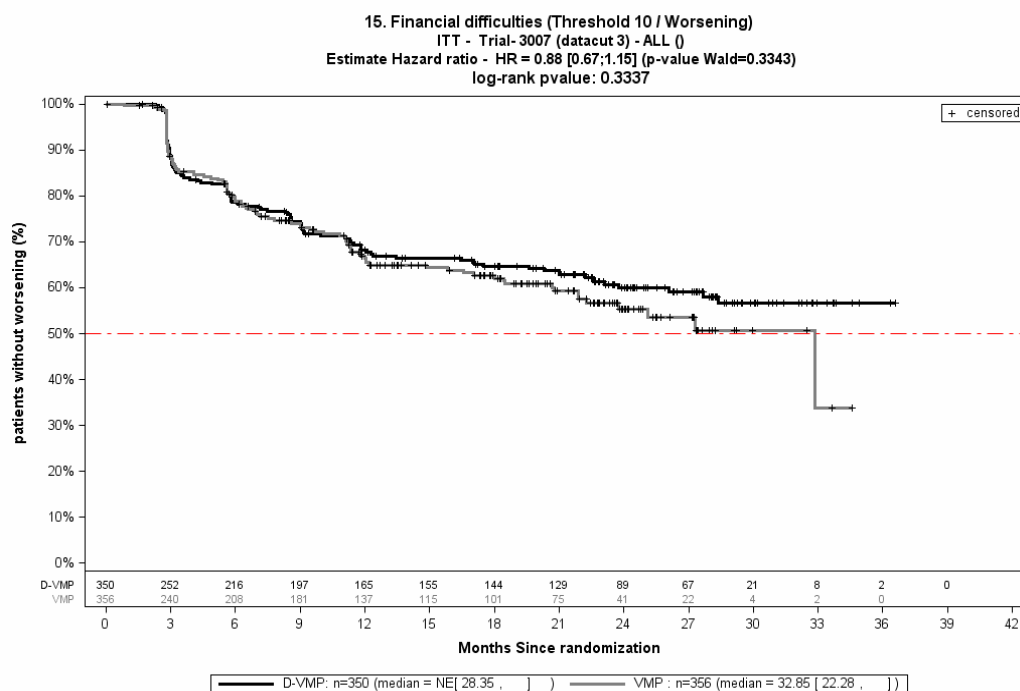
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Verschlechterung, MCID ≥ 10 , Diarrhoe



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Verschlechterung, MCID ≥ 10 , Finanzielle Schwierigkeiten

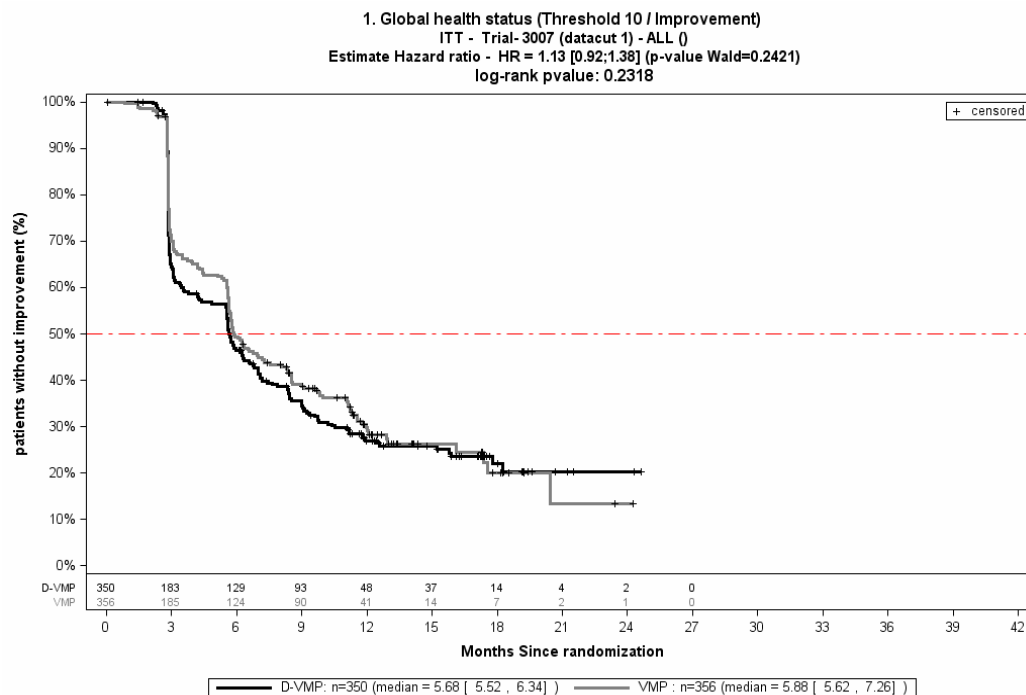


Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

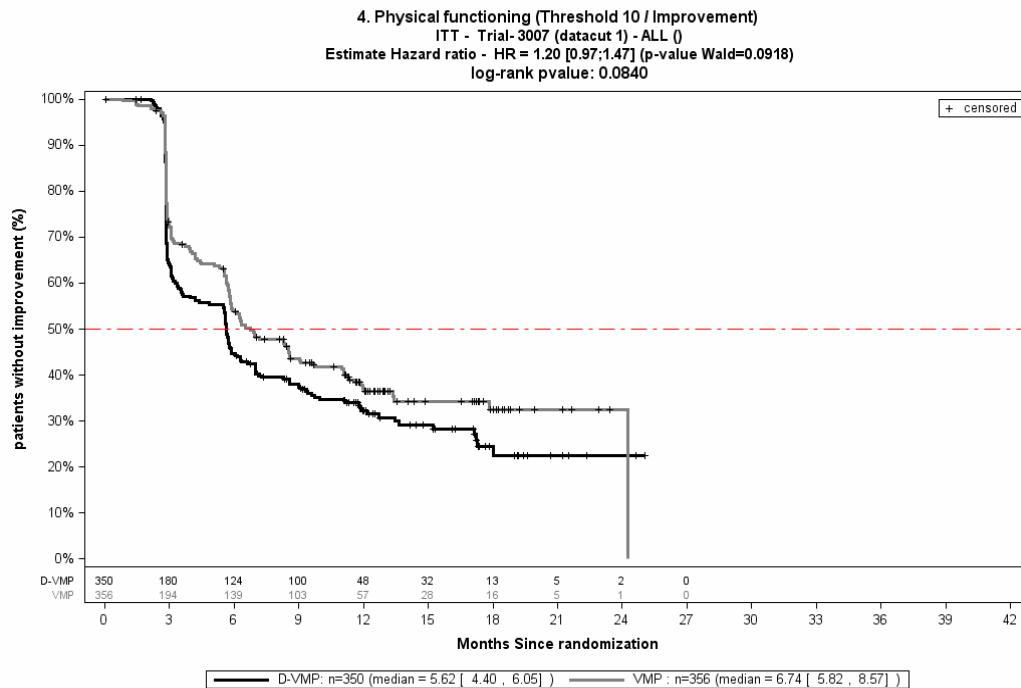
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – RCT

ITT-Population

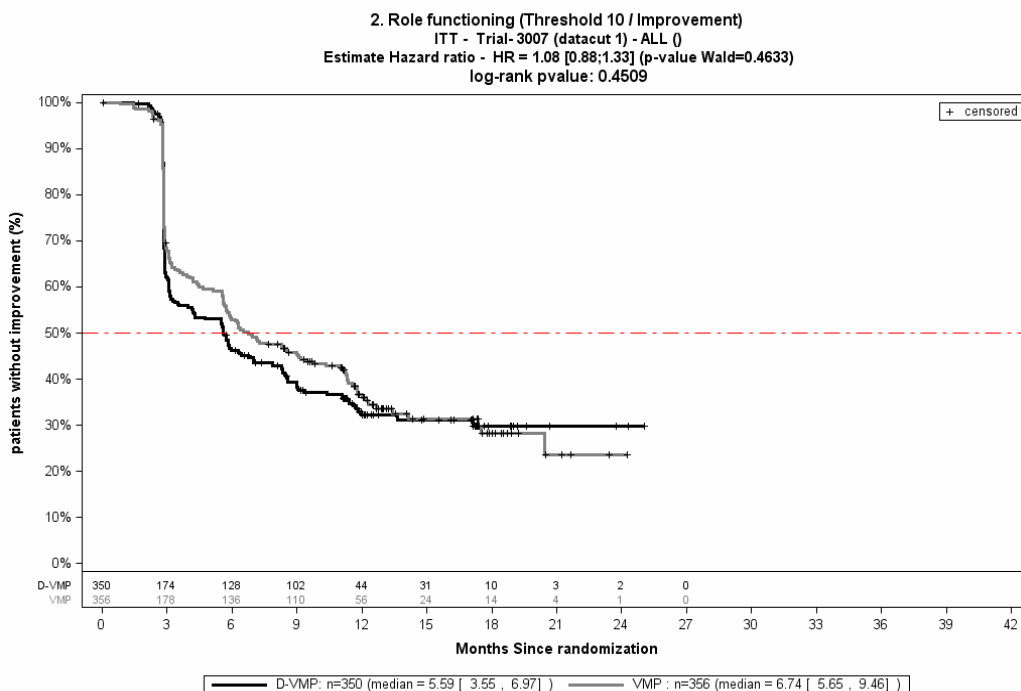
1. Datenschnitt, Verbesserung, MCID ≥ 10 , Allgemeiner Gesundheitszustand



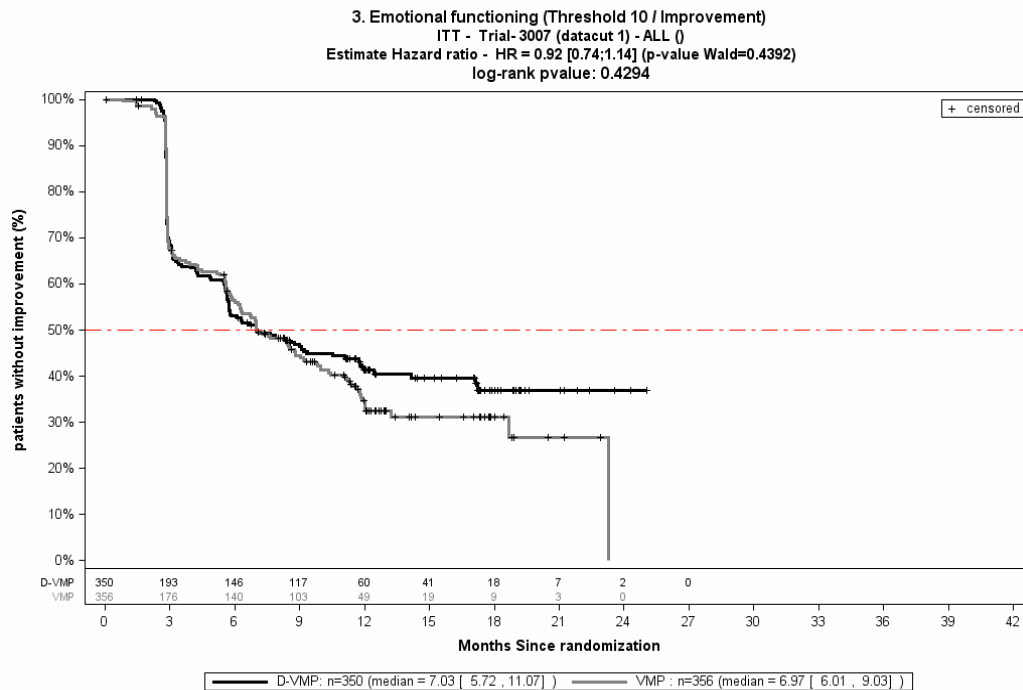
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Verbesserung, MCID ≥ 10 , Physische Funktion

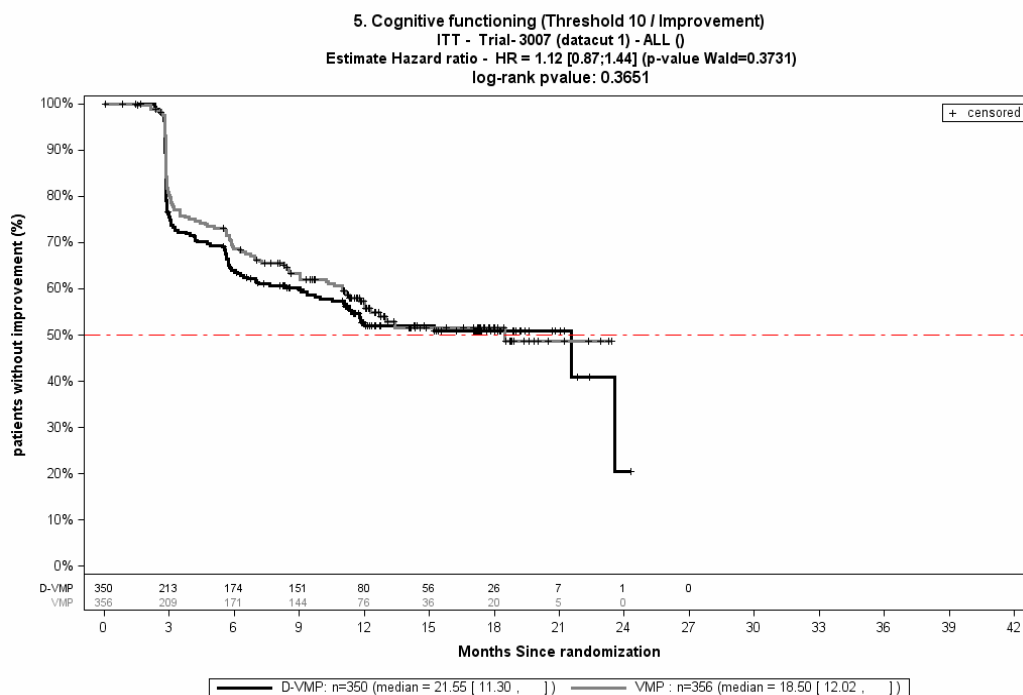
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Verbesserung, MCID ≥ 10 , Rollenfunktion

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

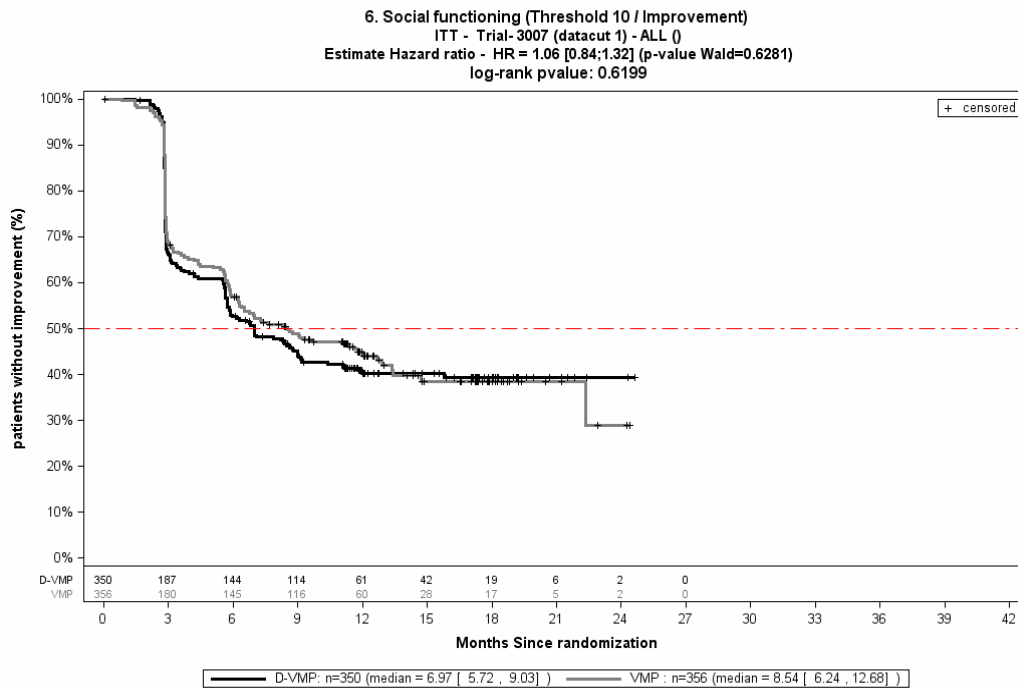
1. Datenschnitt, Verbesserung, MCID ≥ 10 , Emotionales Befinden

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Verbesserung, MCID ≥ 10 , Kognitive Funktion

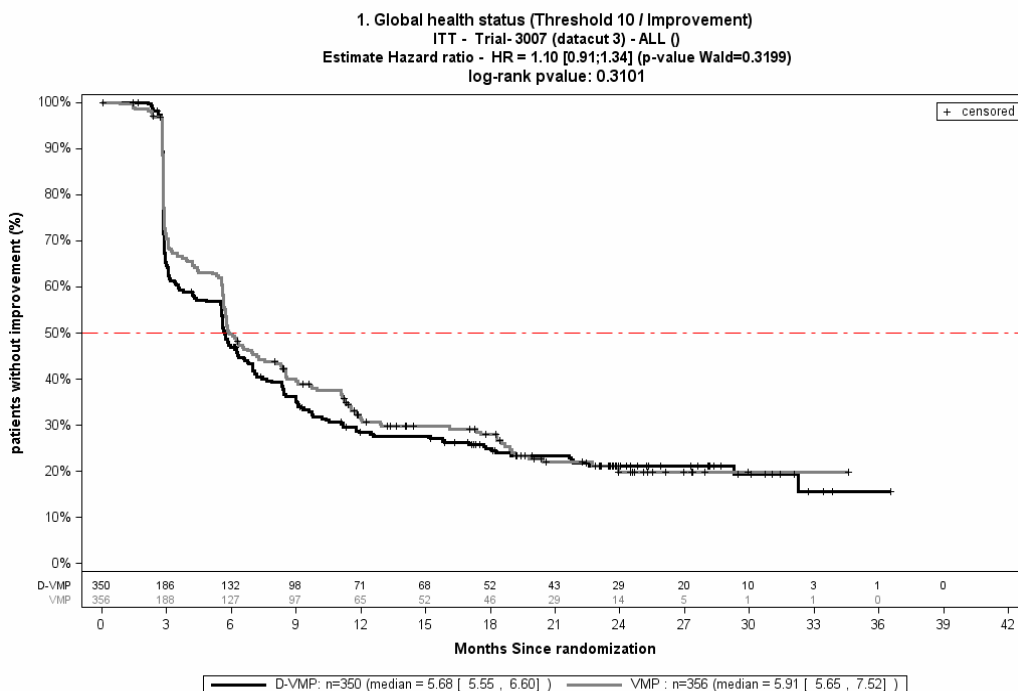
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Verbesserung, MCID ≥ 10 , Soziale Funktion



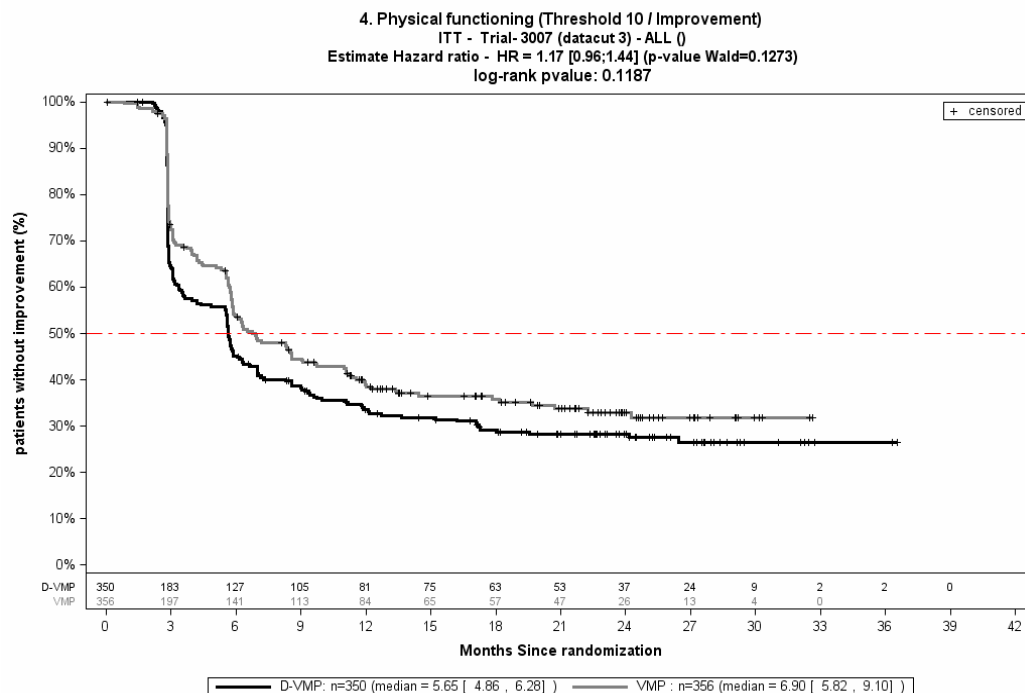
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Verbesserung, MCID ≥ 10 , Allgemeiner Gesundheitszustand



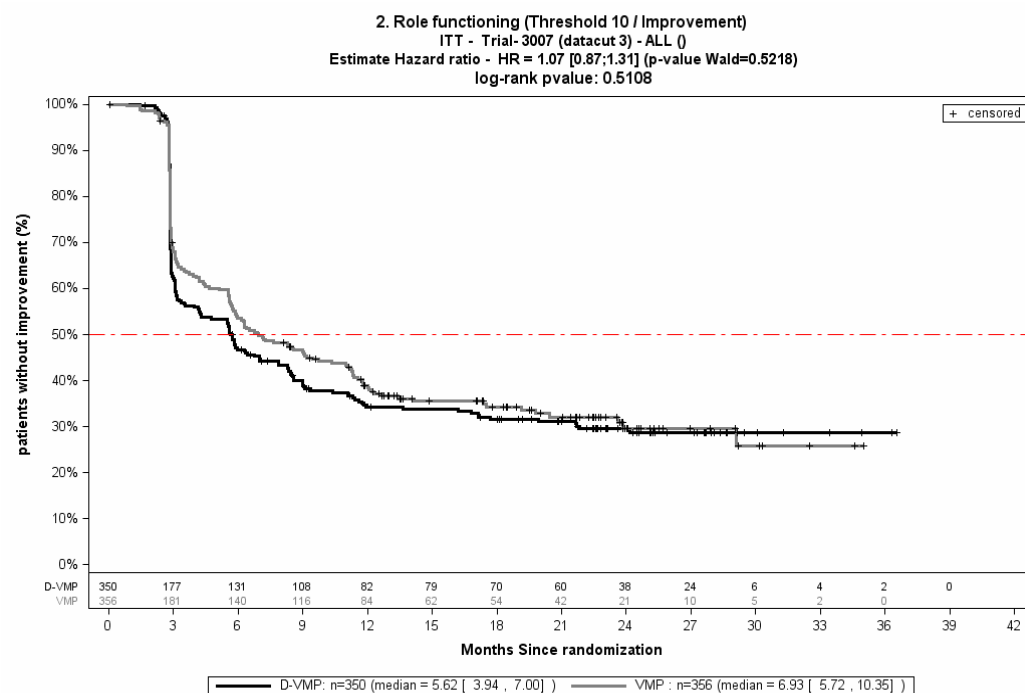
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Verbesserung, MCID ≥ 10 , Physische Funktion



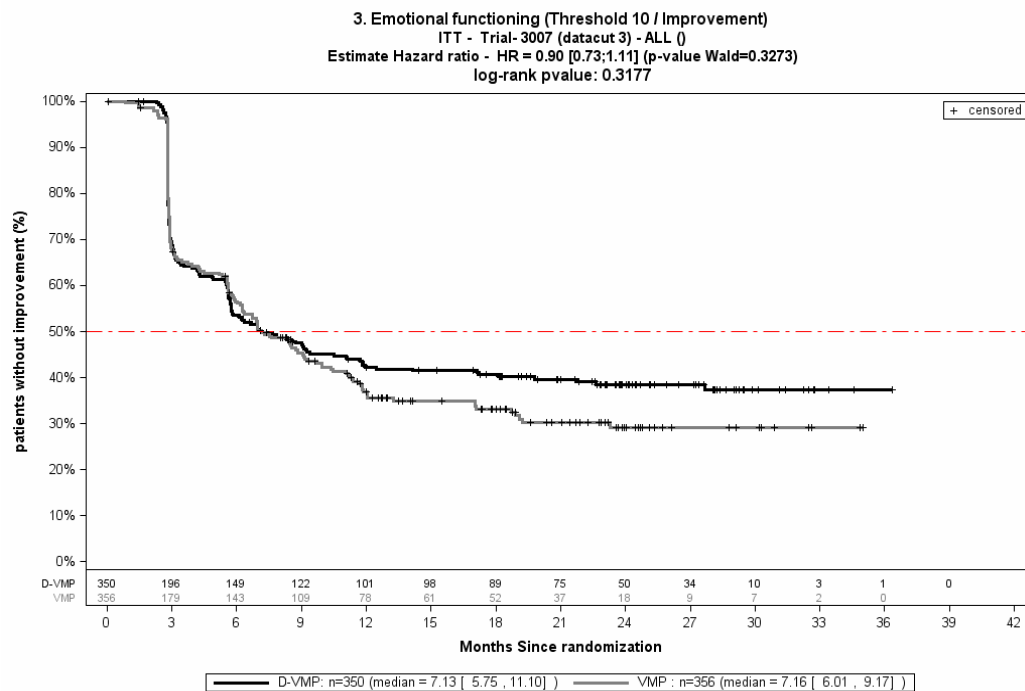
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Verbesserung, MCID ≥ 10 , Rollenfunktion



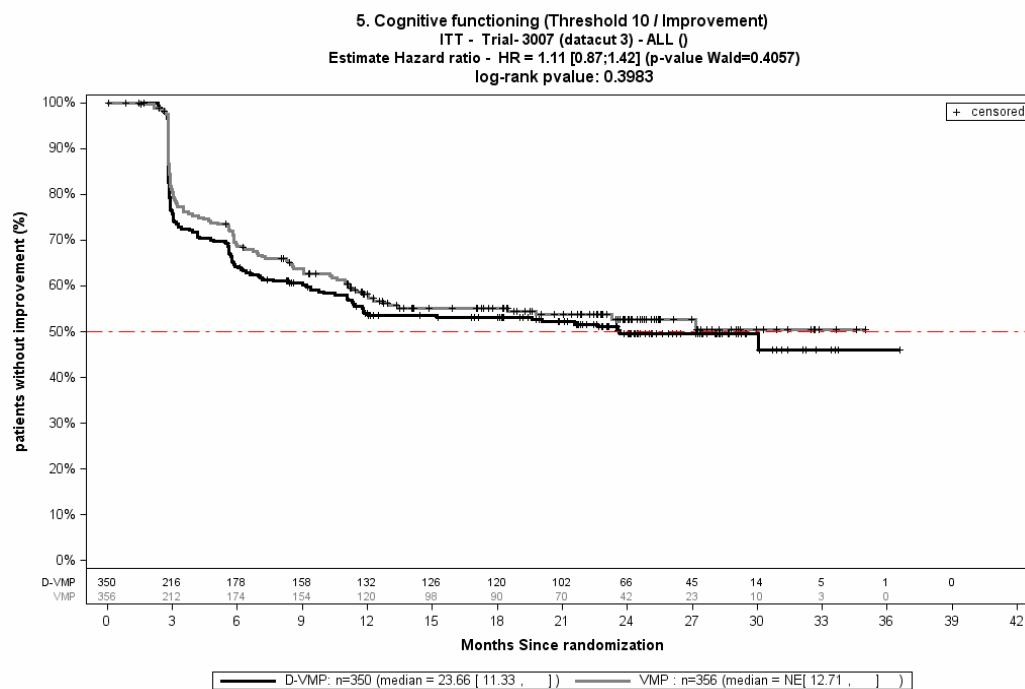
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Verbesserung, MCID ≥ 10 , Emotionales Befinden



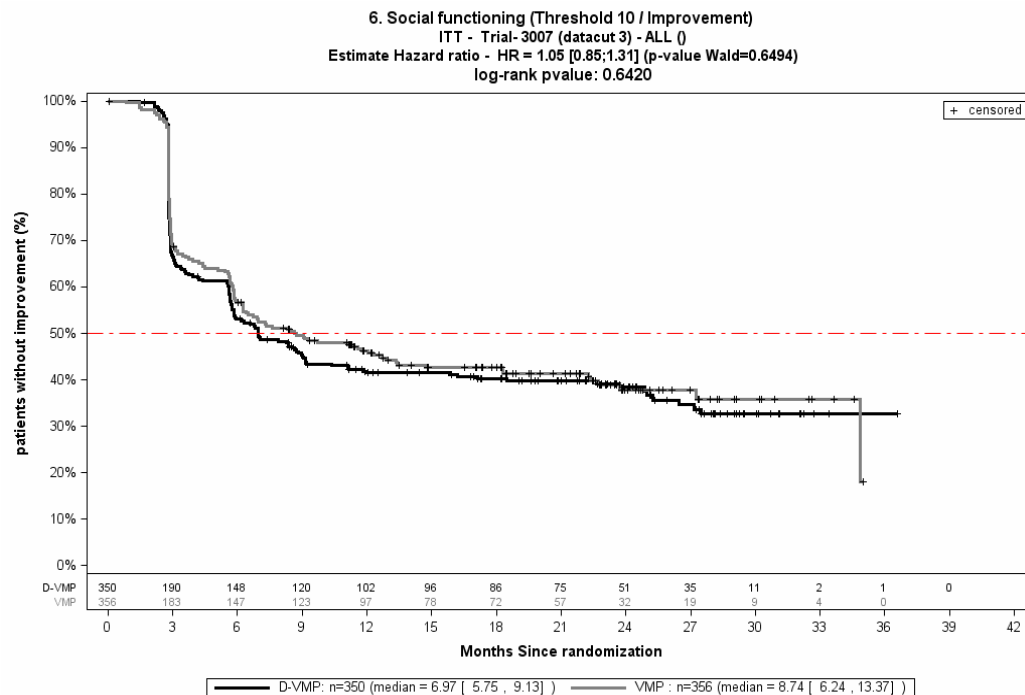
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Verbesserung, MCID ≥ 10 , Kognitive Funktion



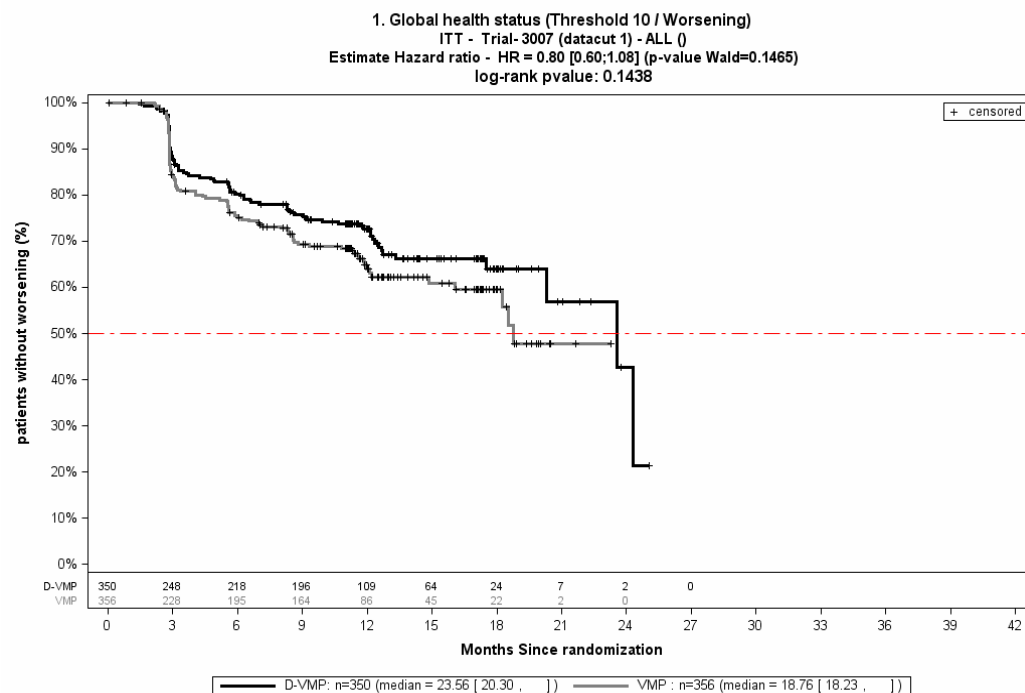
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Verbesserung, MCID ≥ 10 , Soziale Funktion

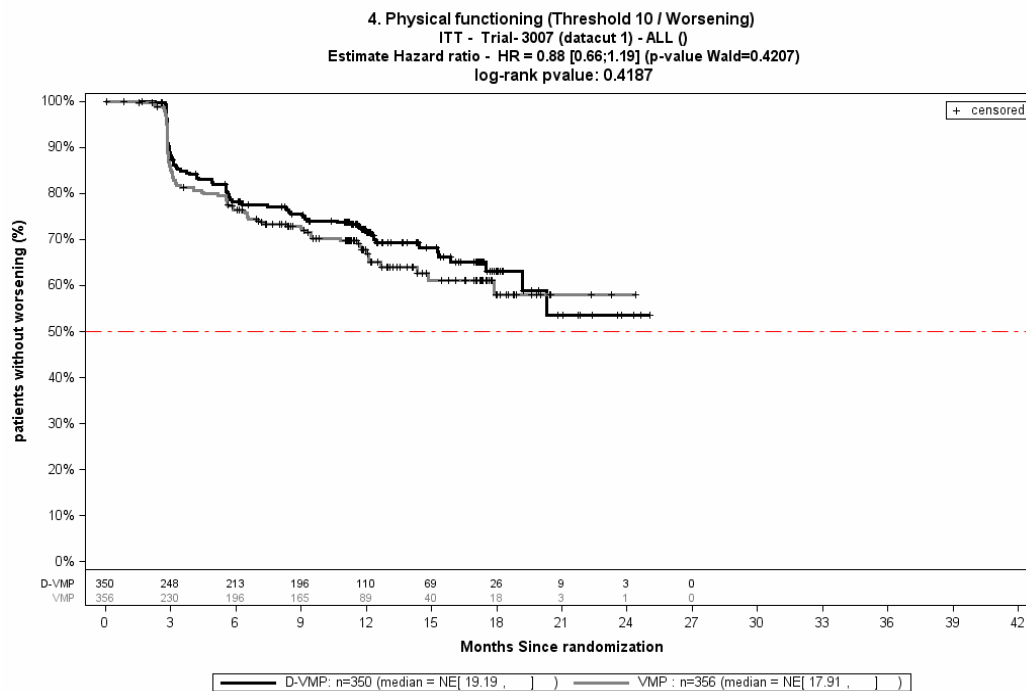


Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

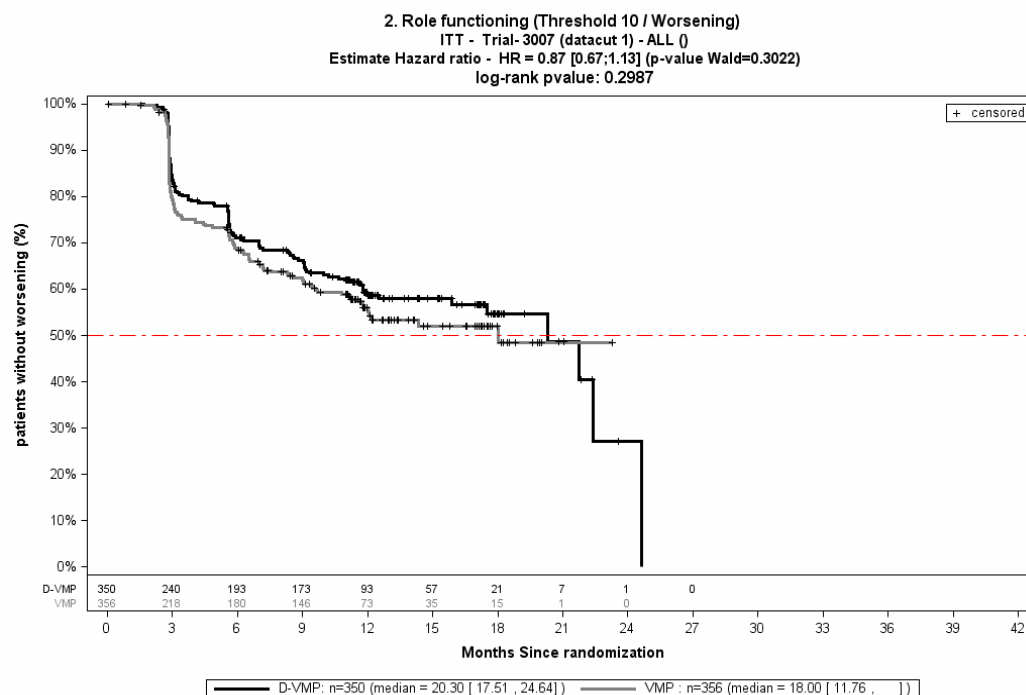
1. Datenschnitt, Verschlechterung, MCID ≥ 10 , Allgemeiner Gesundheitszustand



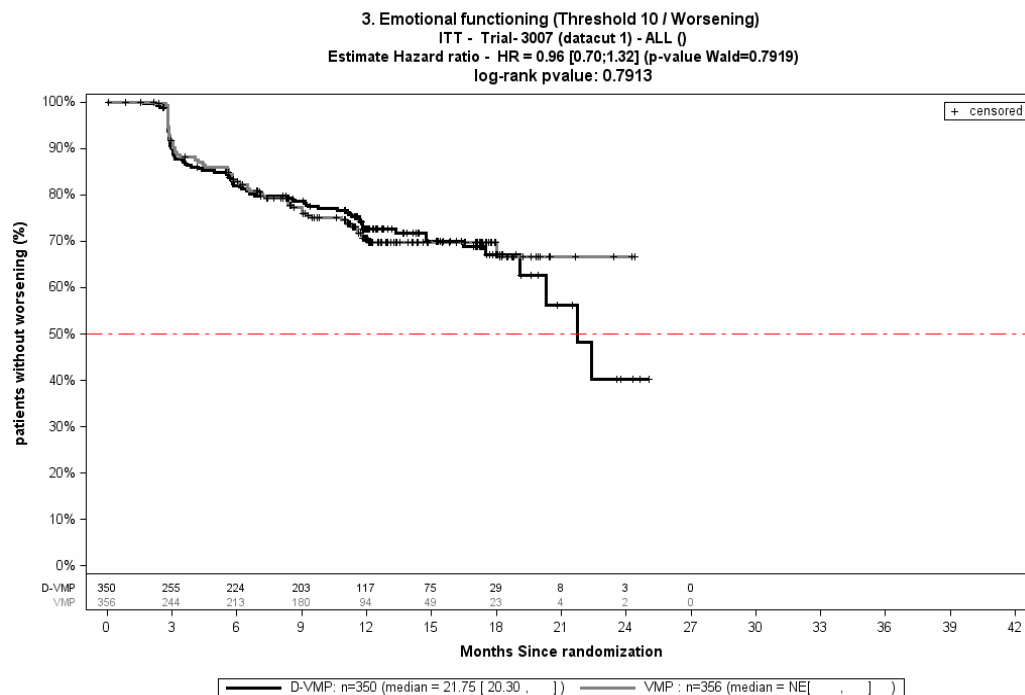
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, MCID ≥ 10 , Physische Funktion

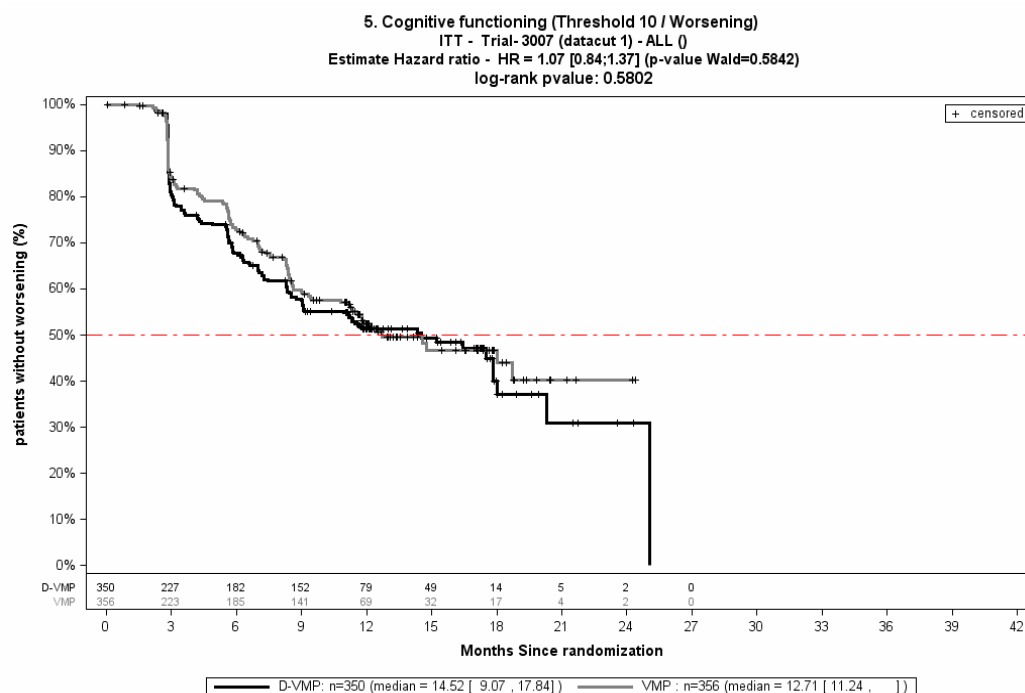
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, MCID ≥ 10 , Rollenfunktion

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

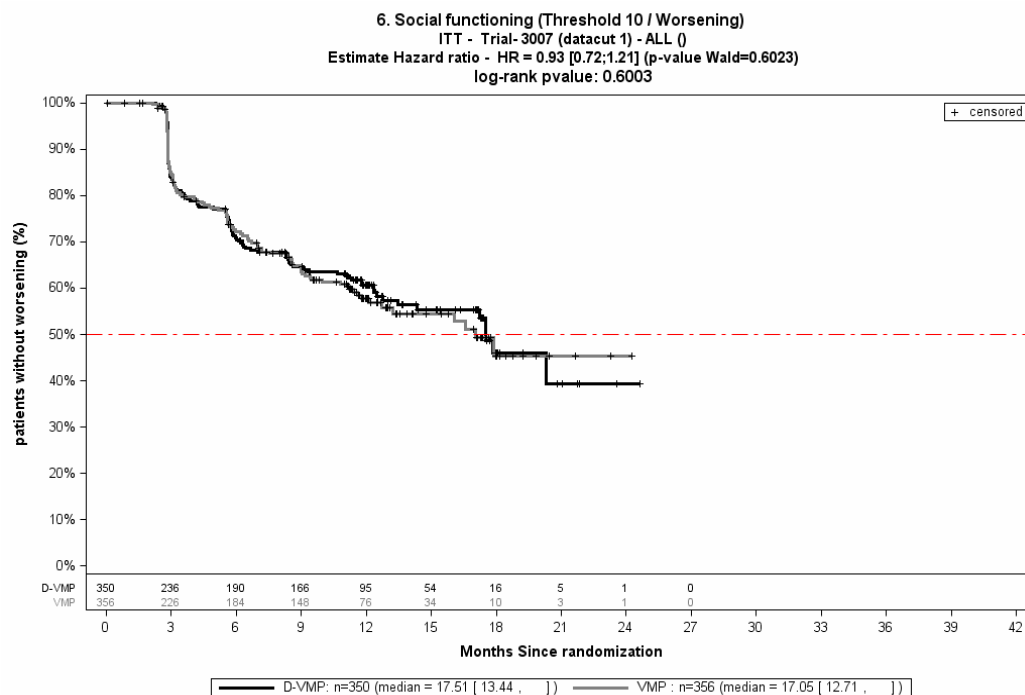
1. Datenschnitt, Verschlechterung, MCID ≥ 10 , Emotionales Befinden

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, MCID ≥ 10 , Kognitive Funktion

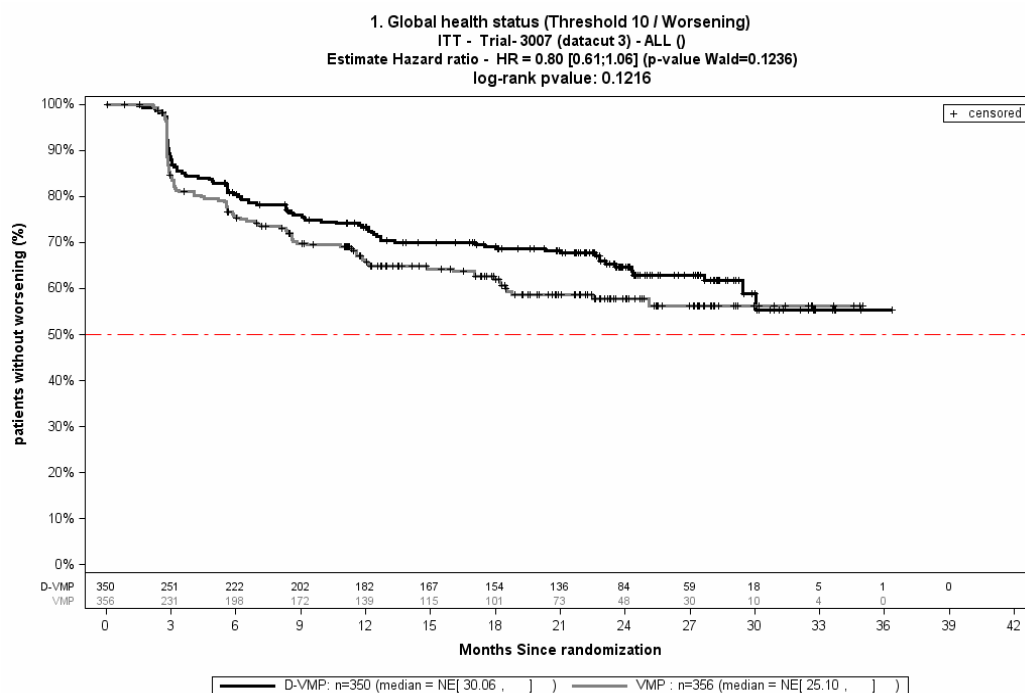
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Verschlechterung, MCID ≥ 10 , Soziale Funktion



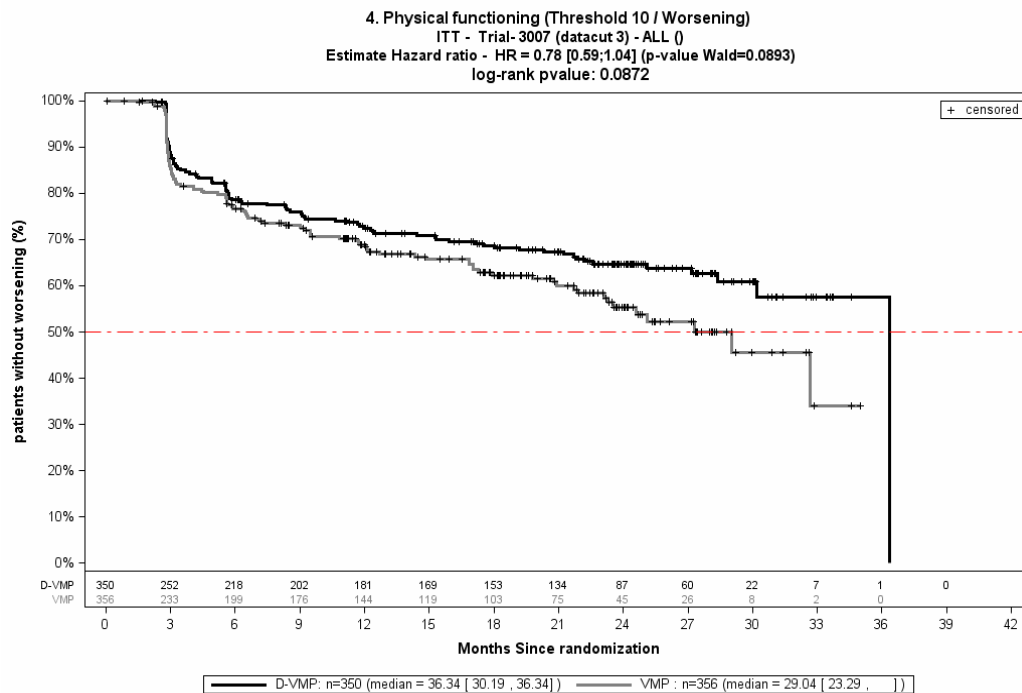
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Verschlechterung, MCID ≥ 10 , Allgemeiner Gesundheitszustand



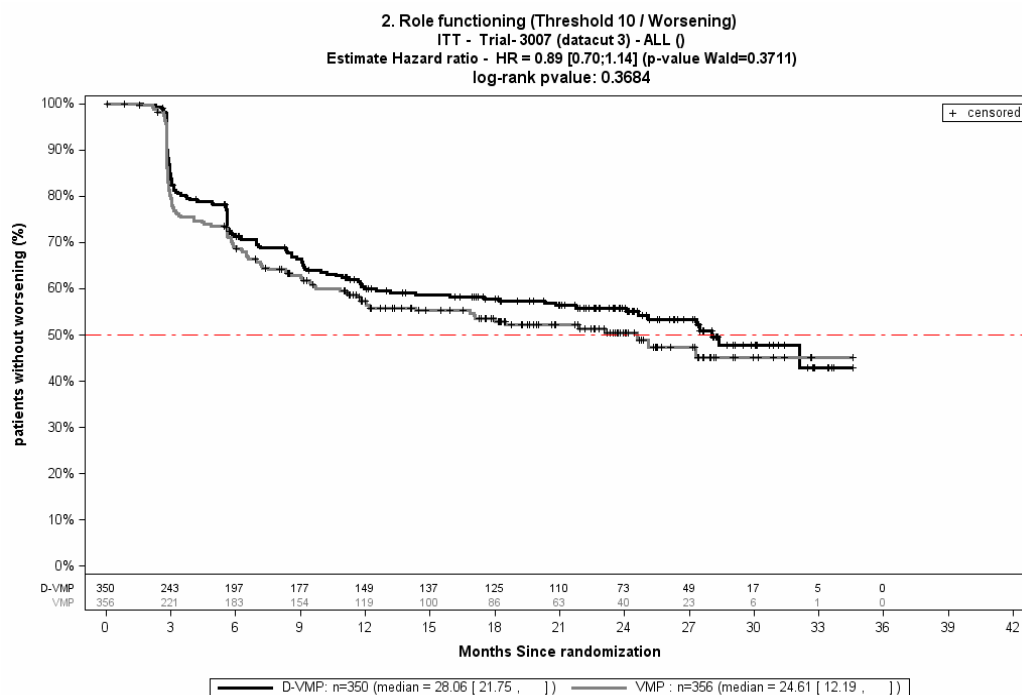
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Verschlechterung, MCID ≥ 10 , Physische Funktion



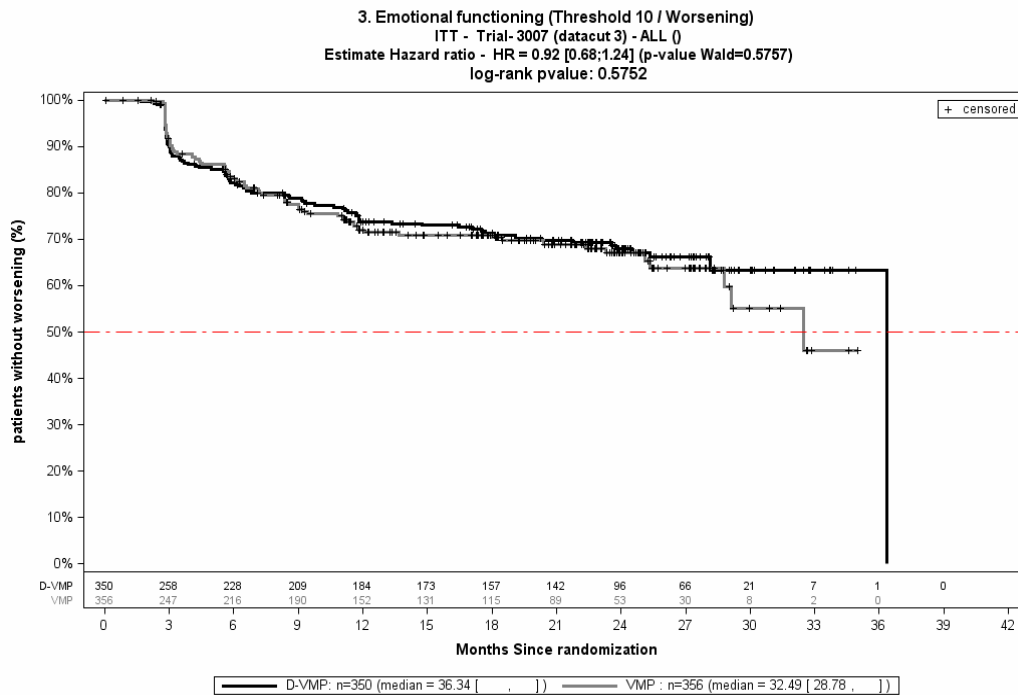
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Verschlechterung, MCID ≥ 10 , Rollenfunktion



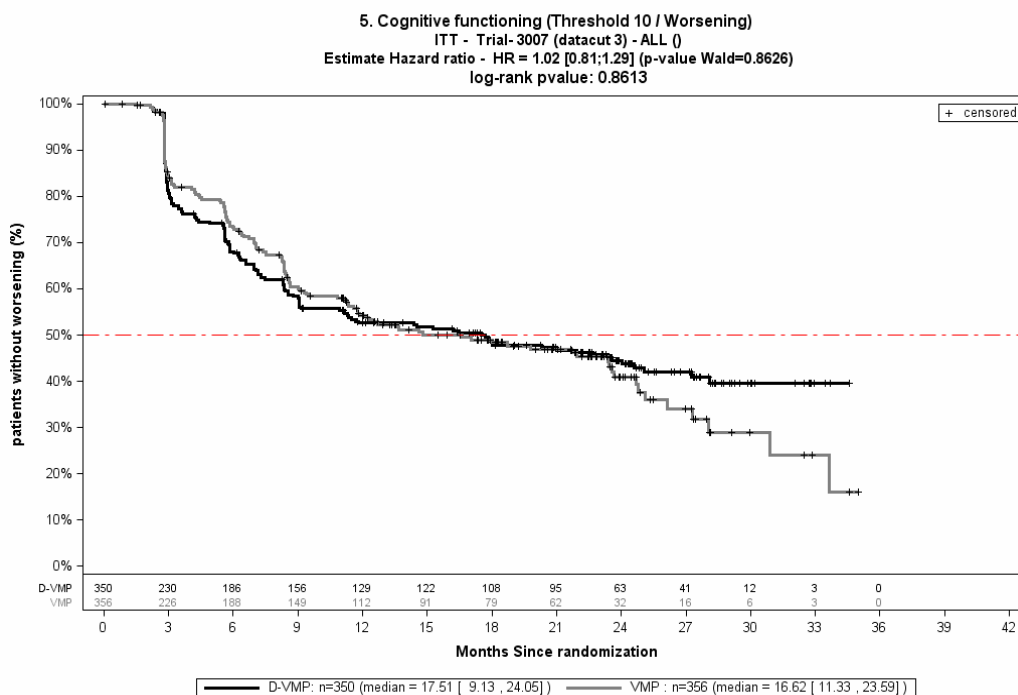
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Verschlechterung, MCID ≥ 10 , Emotionales Befinden



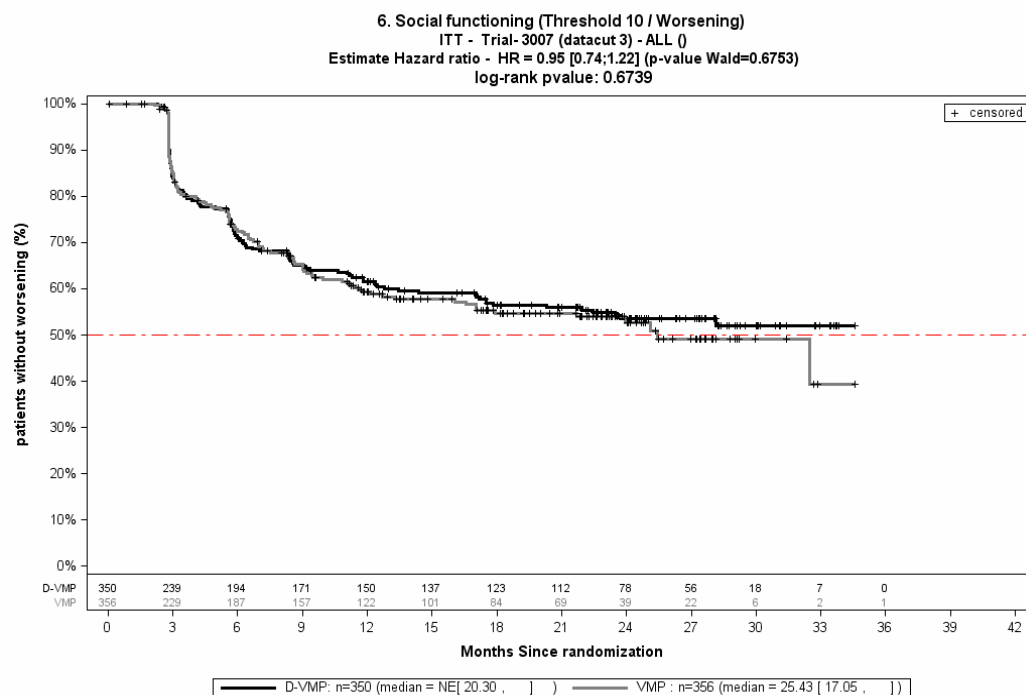
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Verschlechterung, MCID ≥ 10 , Kognitive Funktion



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Verschlechterung, MCID ≥ 10 , Soziale Funktion

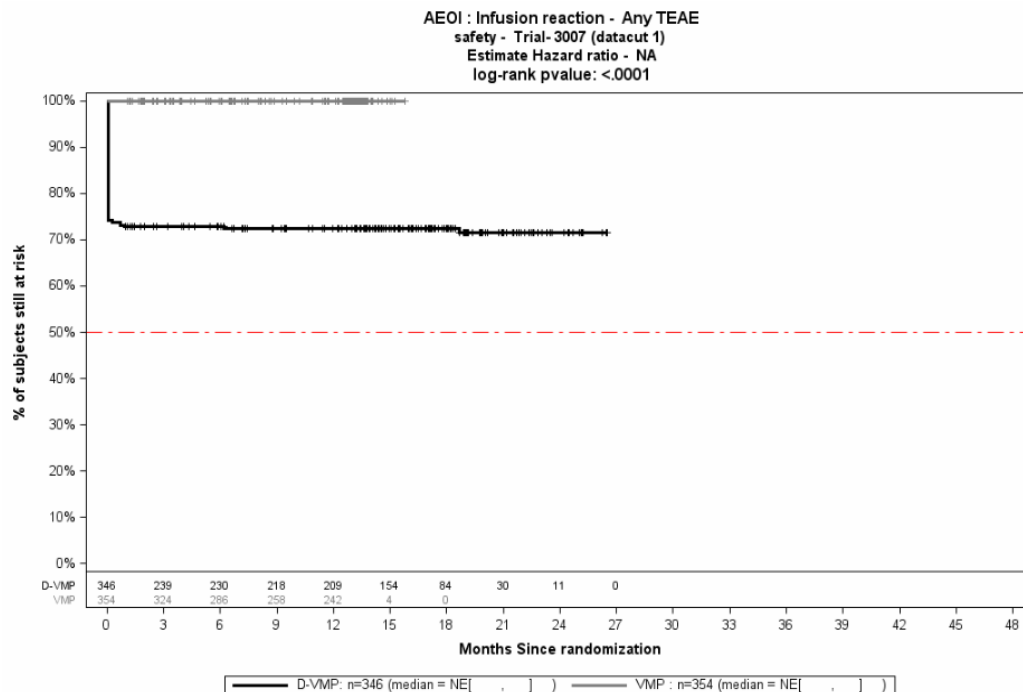


Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT

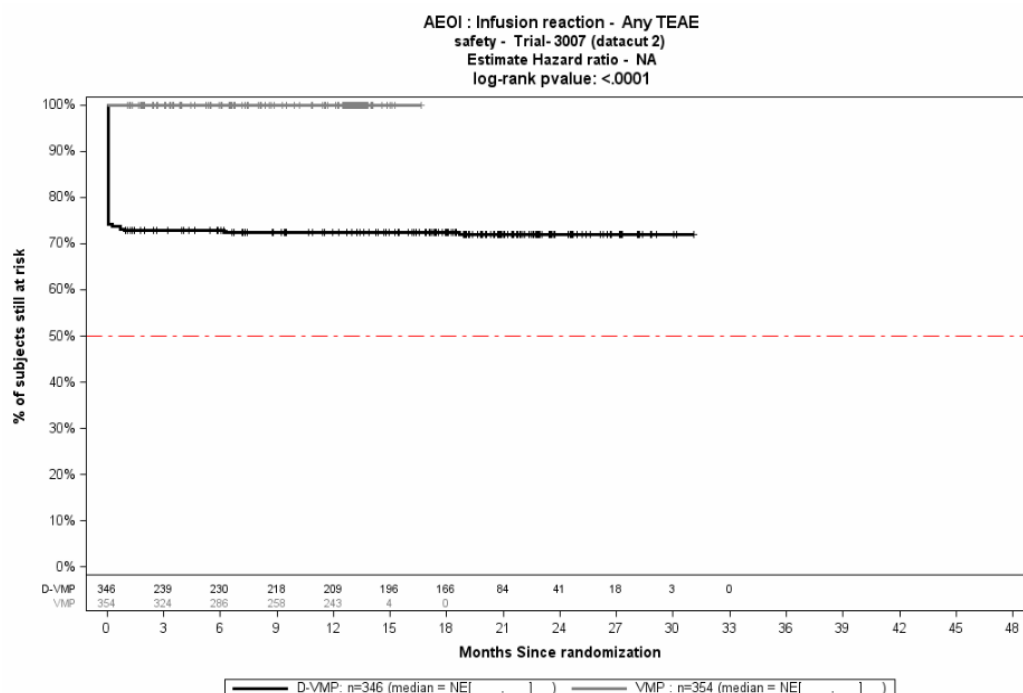
Safety-Population

1. Datenschnitt, Infusionsreaktionen, Jegliche unerwünschten Ereignisse



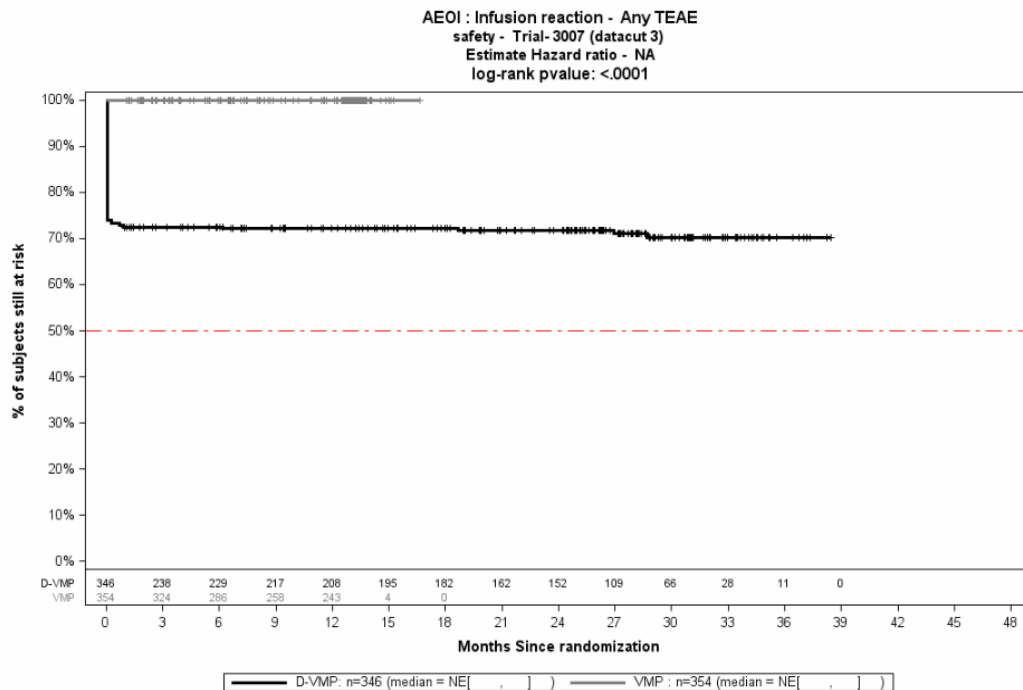
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

2. Datenschnitt, Infusionsreaktionen, Jegliche unerwünschten Ereignisse



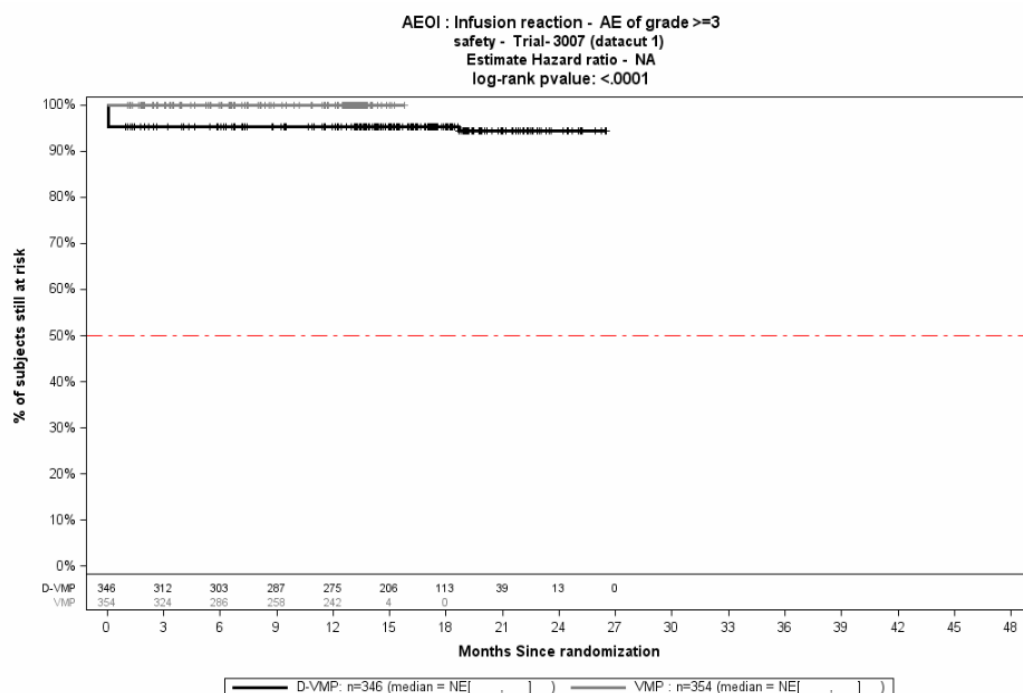
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Infusionsreaktionen, Jegliche unerwünschten Ereignisse

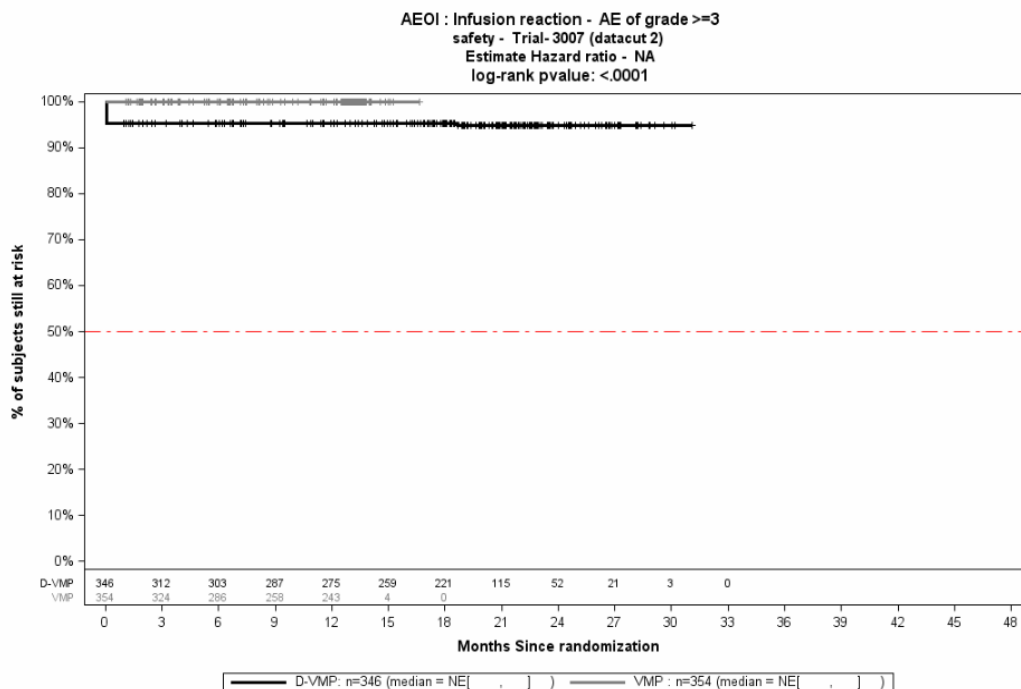


Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

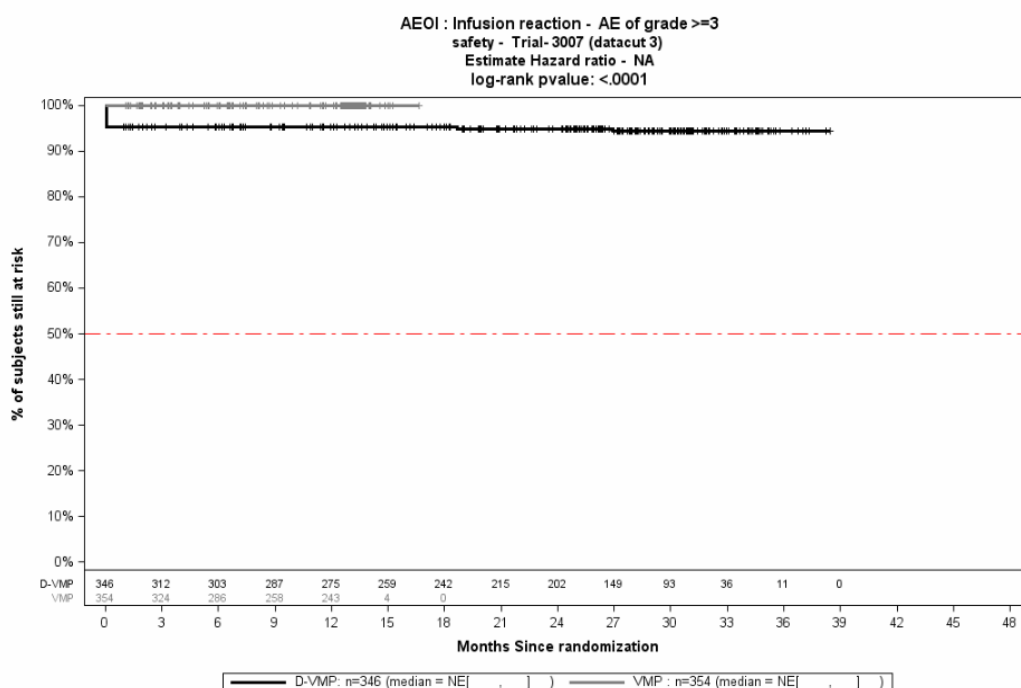
1. Datenschnitt, Infusionsreaktionen, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

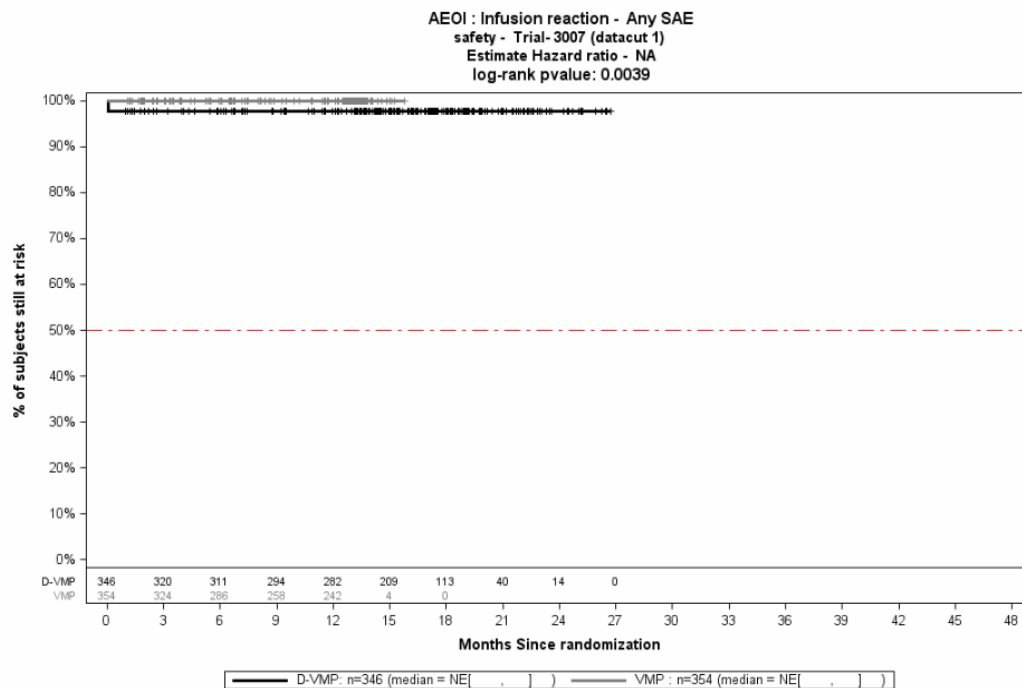
2. Datenschnitt, Infusionsreaktionen, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Infusionsreaktionen, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

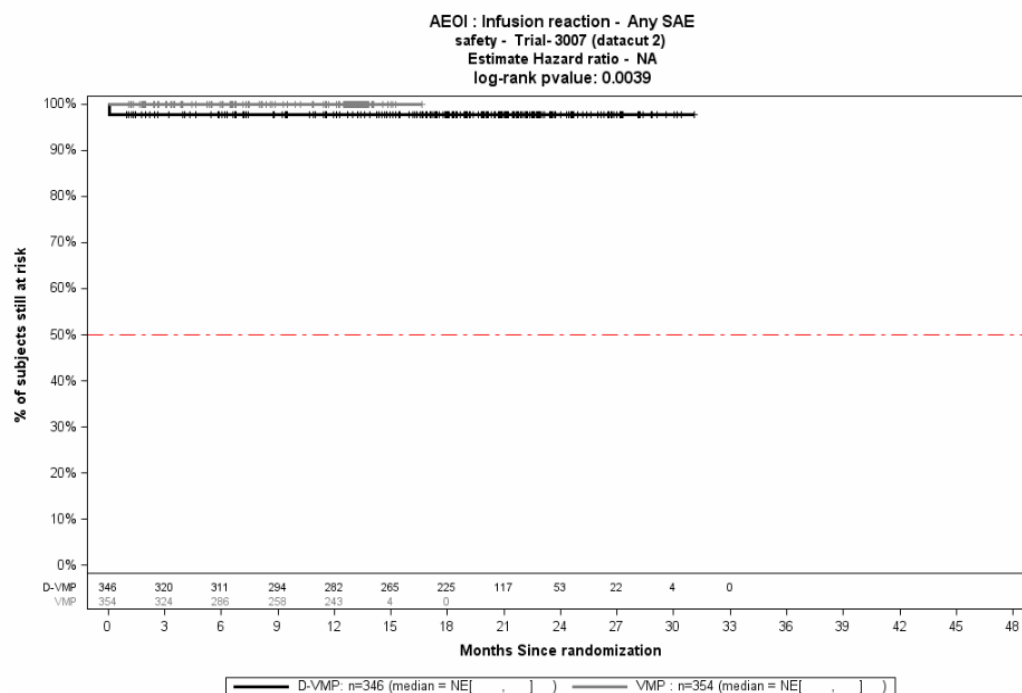
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Infusionsreaktionen, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse



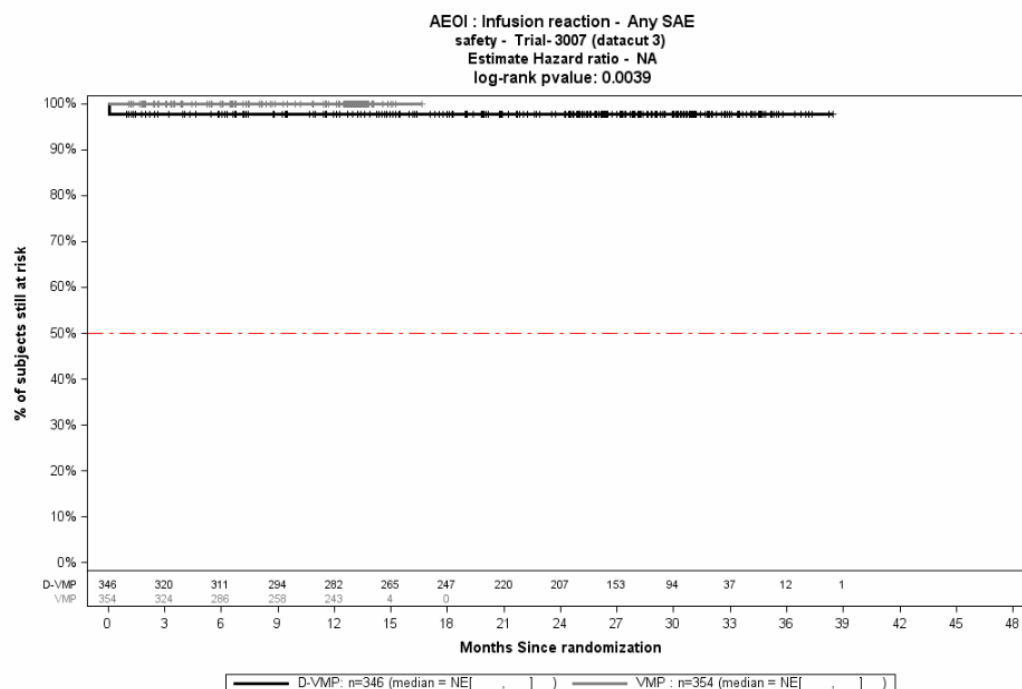
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

2. Datenschnitt, Infusionsreaktionen, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse



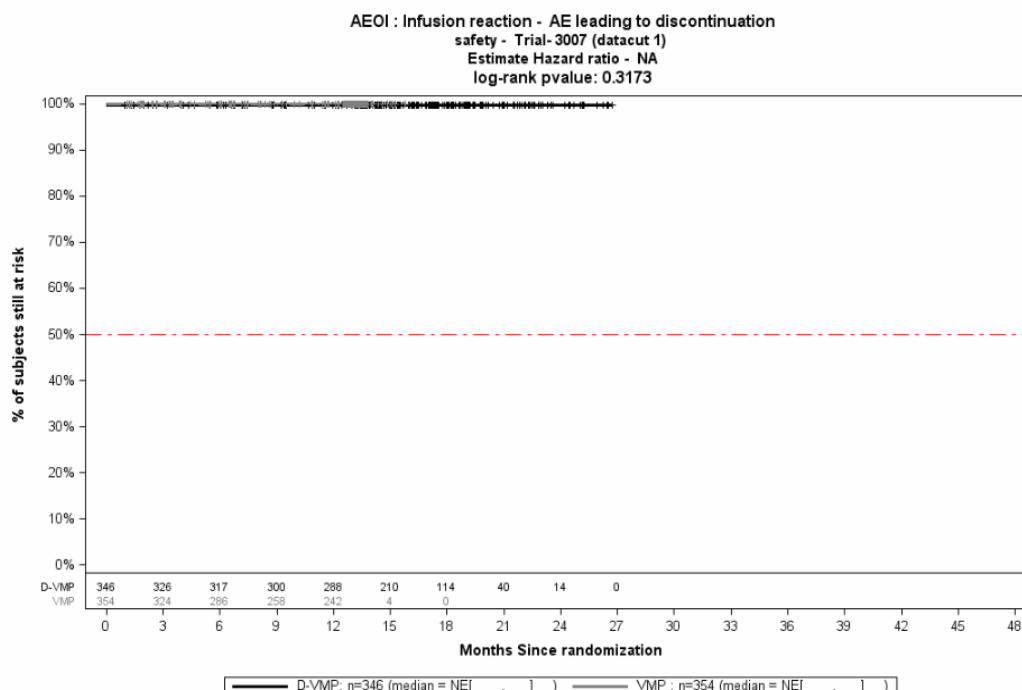
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Infusionsreaktionen, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse



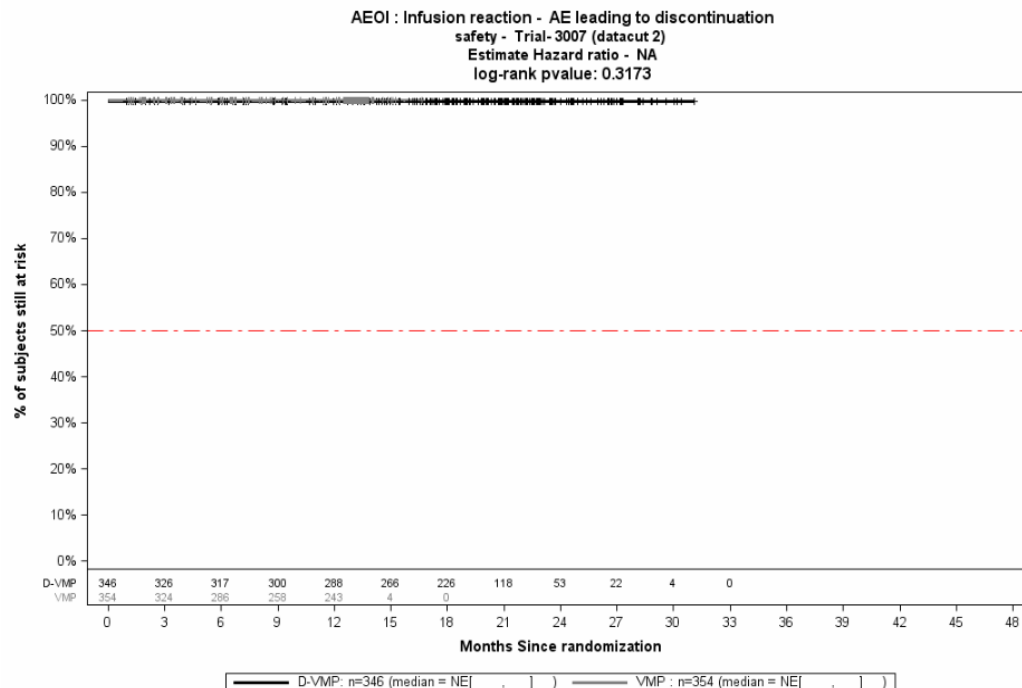
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Infusionsreaktionen, Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen



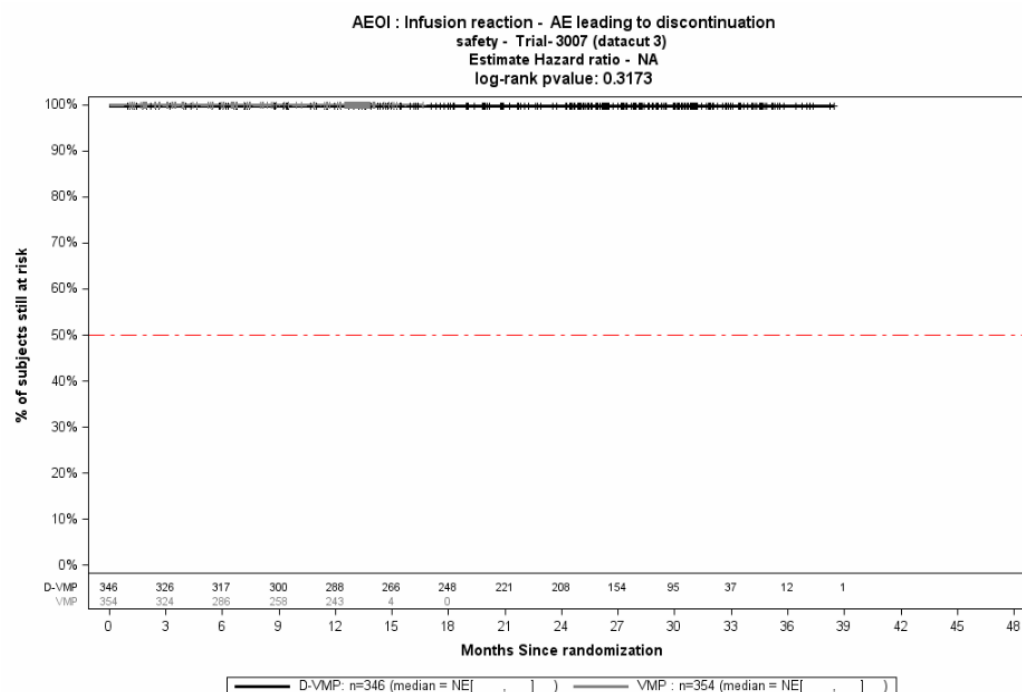
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

2. Datenschnitt, Infusionsreaktionen, Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen



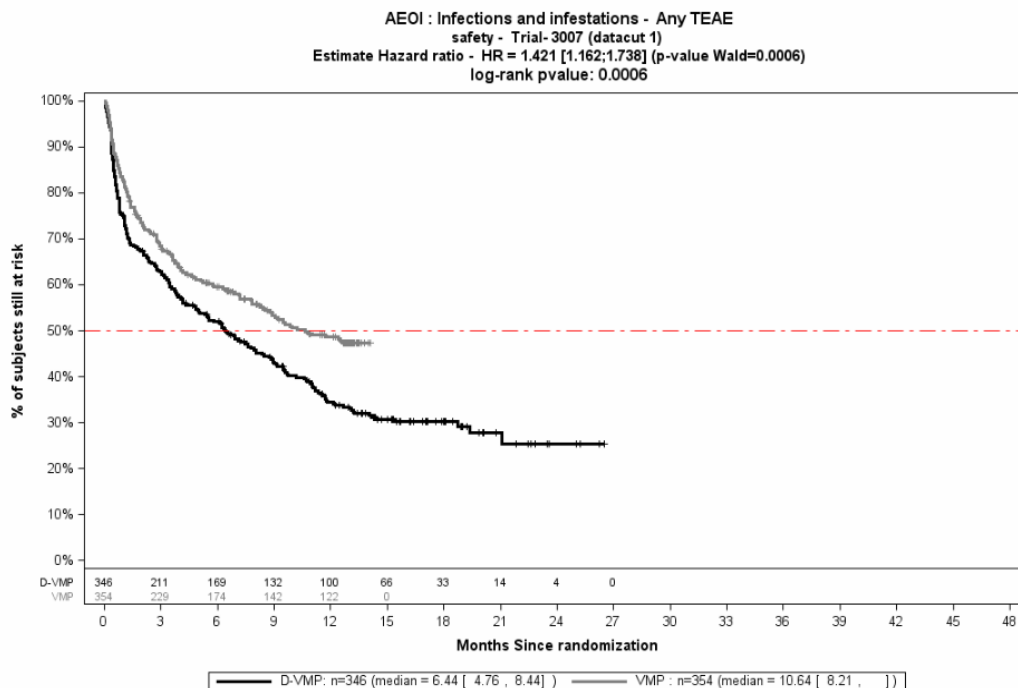
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Infusionsreaktionen, Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen



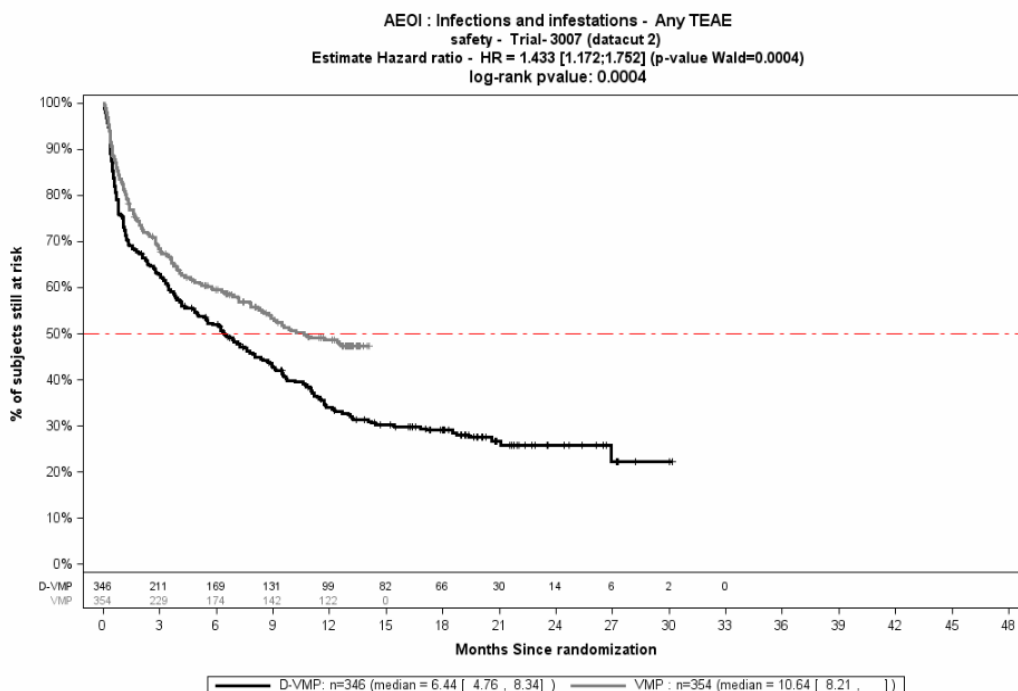
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Infektionen und parasitäre Erkrankungen (als SOC), Jegliche unerwünschten Ereignisse



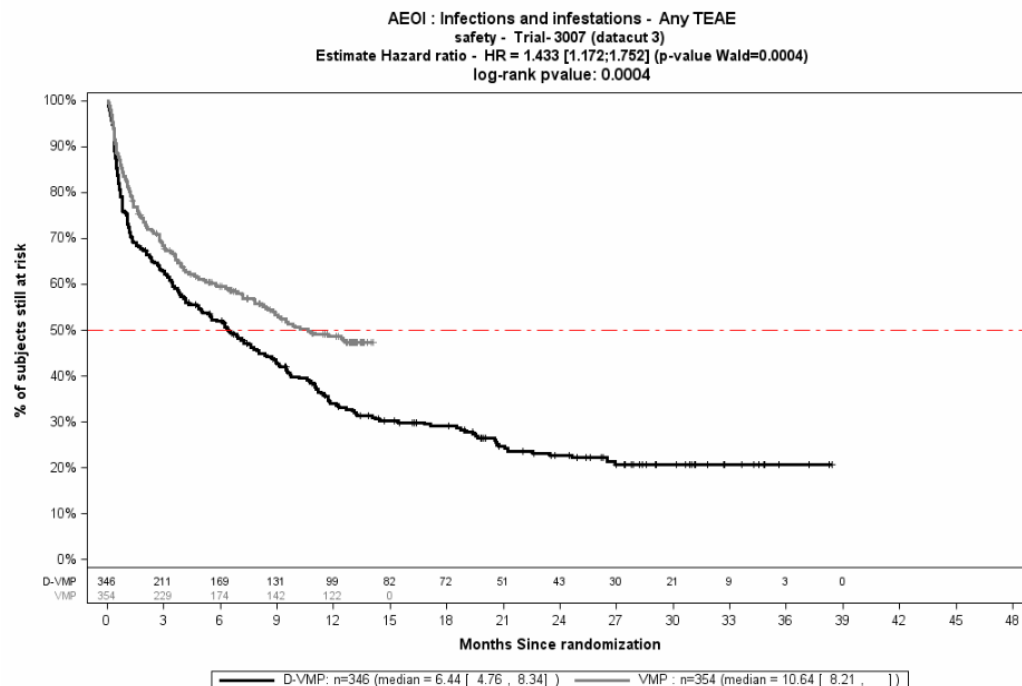
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

2. Datenschnitt, Infektionen und parasitäre Erkrankungen (als SOC), Jegliche unerwünschten Ereignisse



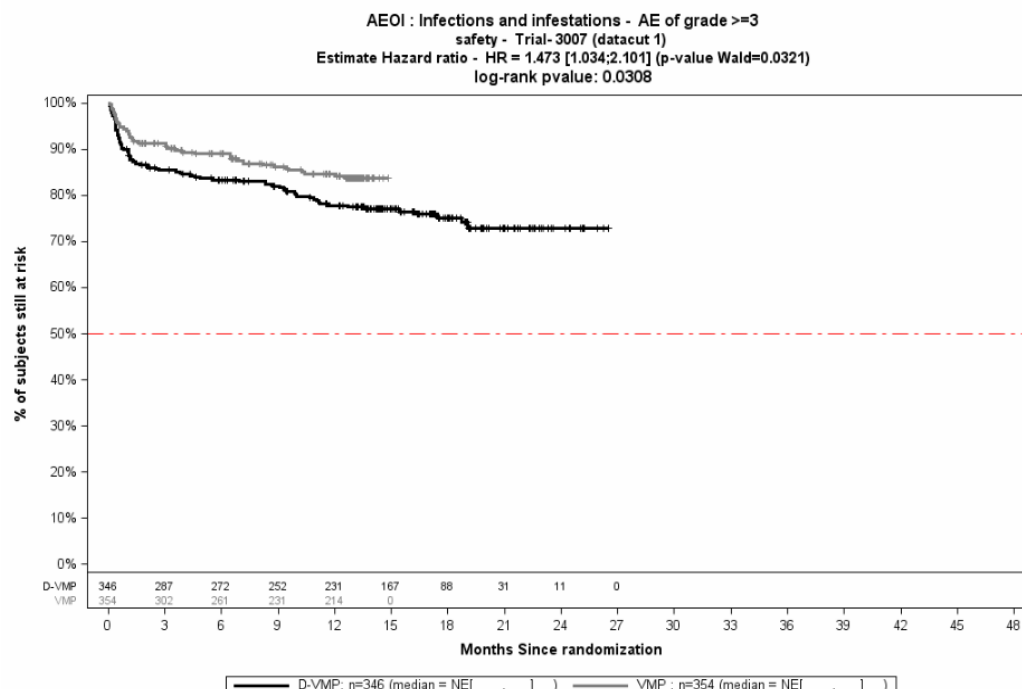
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Infektionen und parasitäre Erkrankungen (als SOC), Jegliche unerwünschten Ereignisse



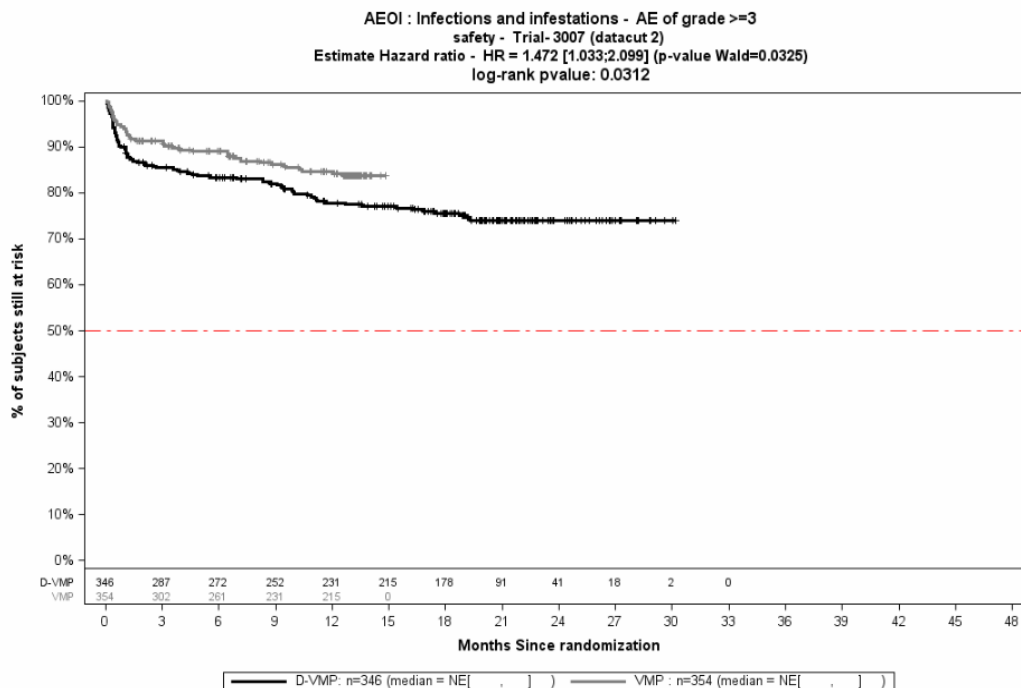
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Infektionen und parasitäre Erkrankungen (als SOC), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)



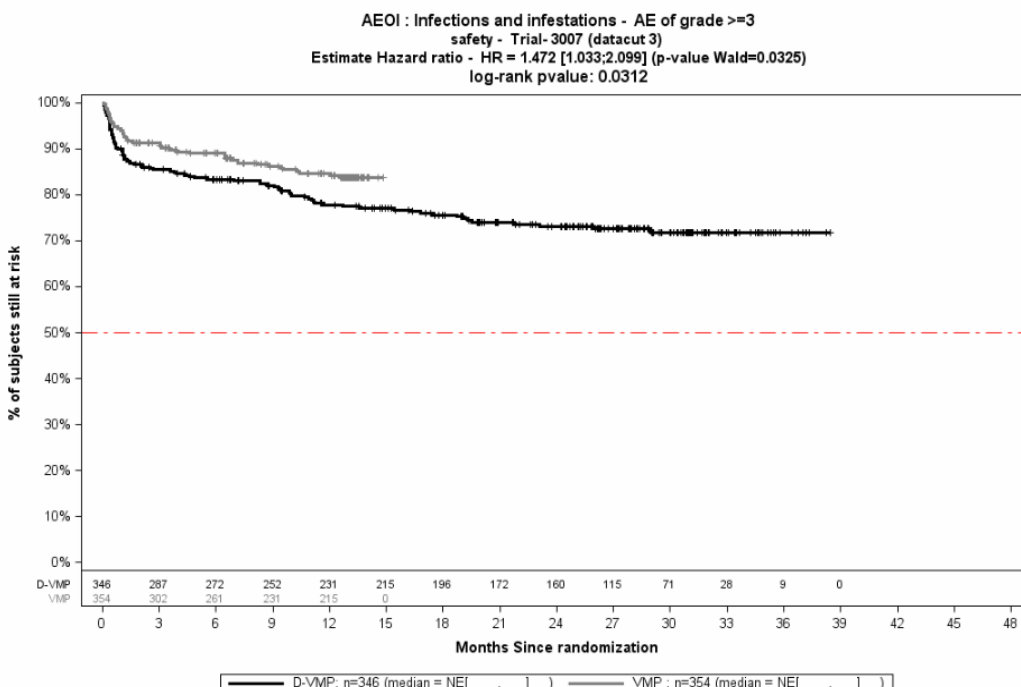
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

2. Datenschnitt, Infektionen und parasitäre Erkrankungen (als SOC), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)



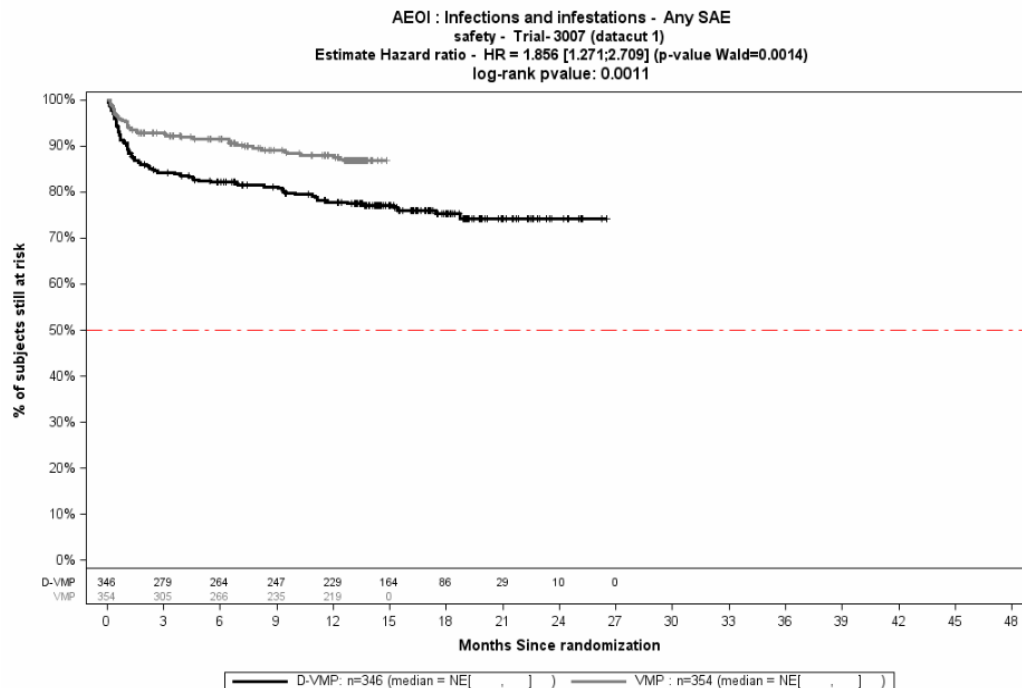
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Infektionen und parasitäre Erkrankungen (als SOC), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)



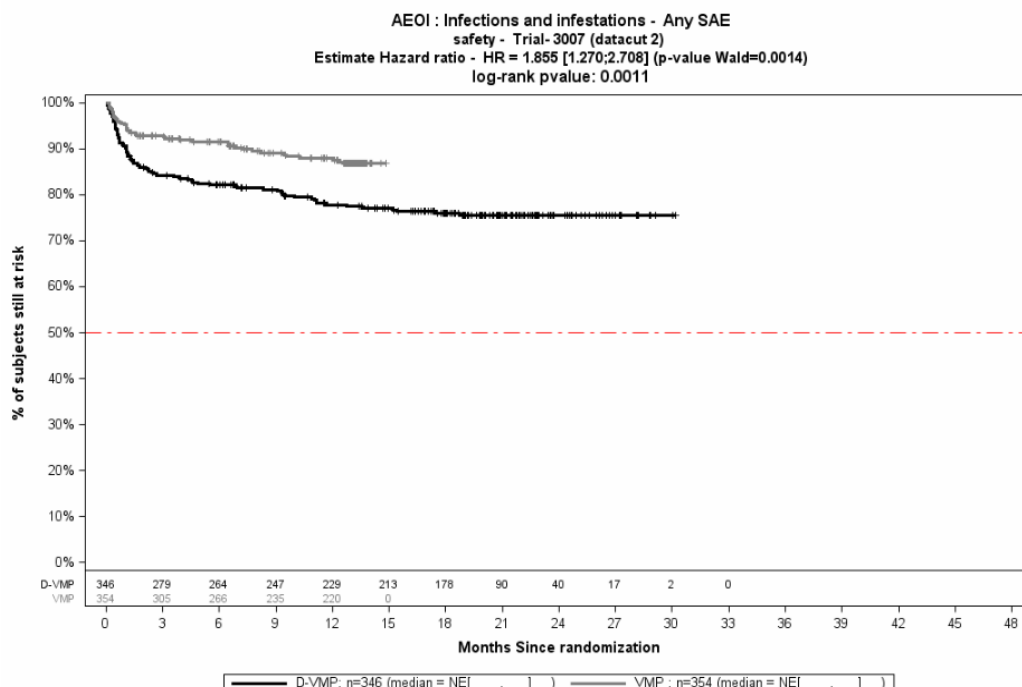
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Infektionen und parasitäre Erkrankungen (als SOC), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse



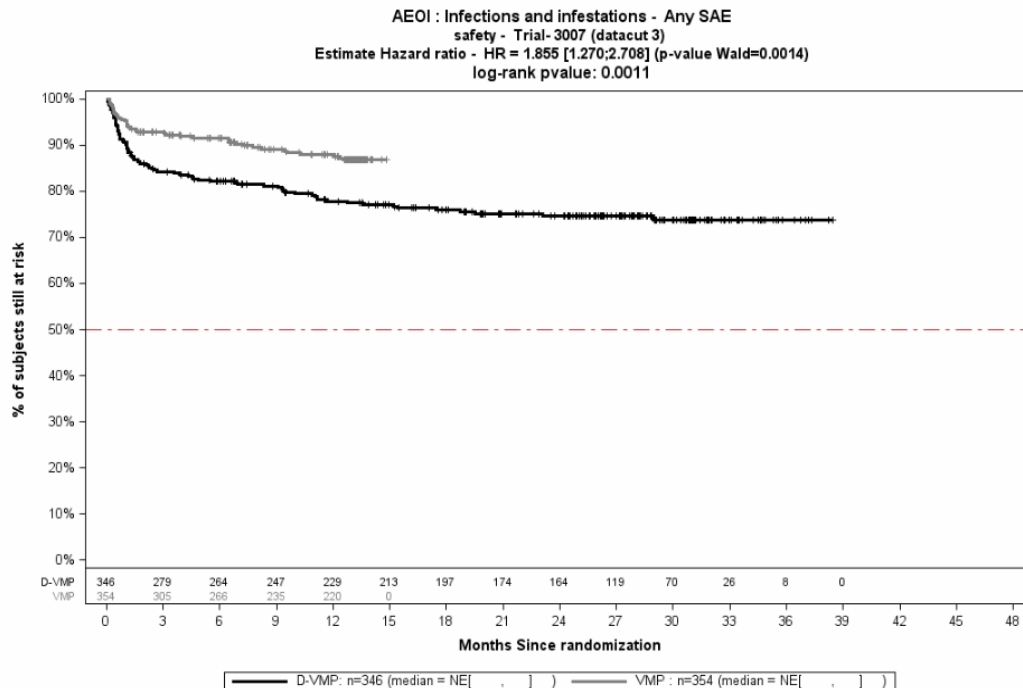
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

2. Datenschnitt, Infektionen und parasitäre Erkrankungen (als SOC), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse



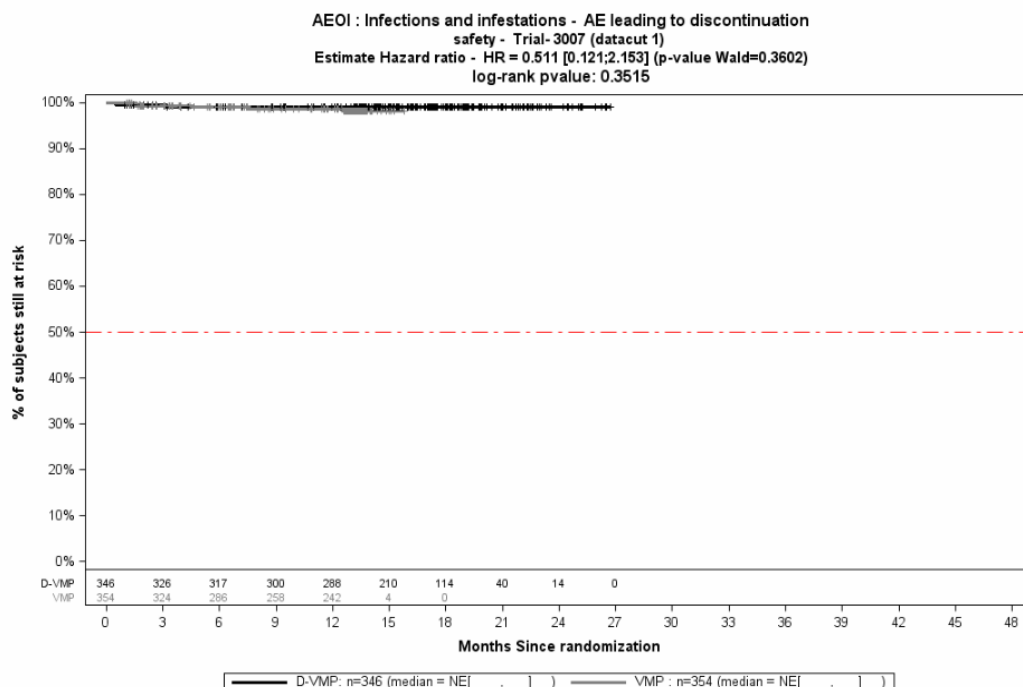
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Infektionen und parasitäre Erkrankungen (als SOC), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse



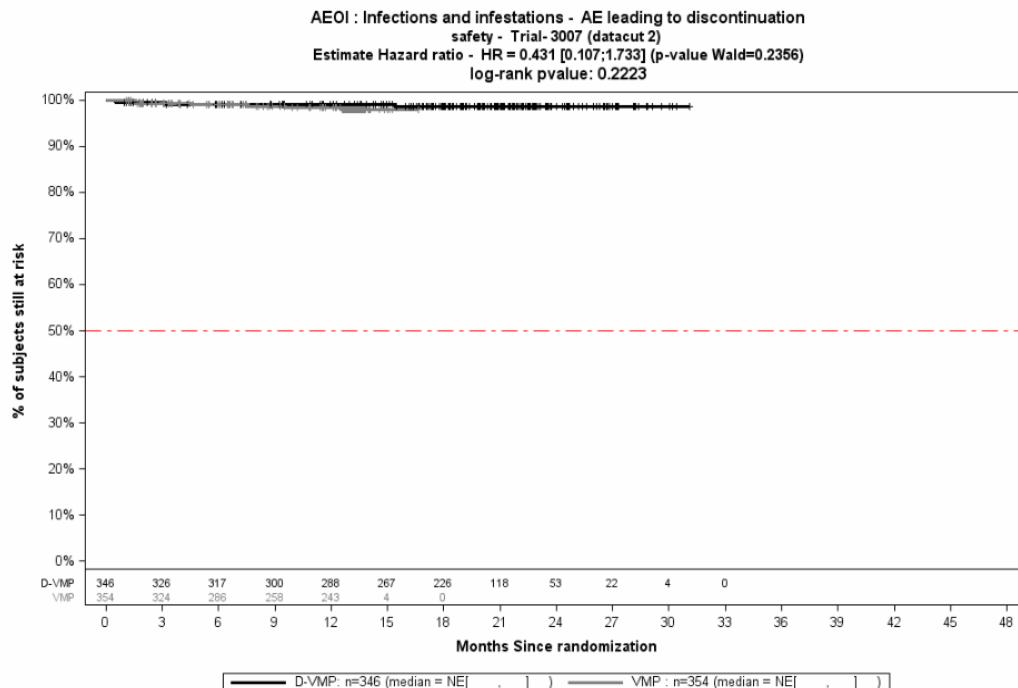
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Infektionen und parasitäre Erkrankungen (als SOC), Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen



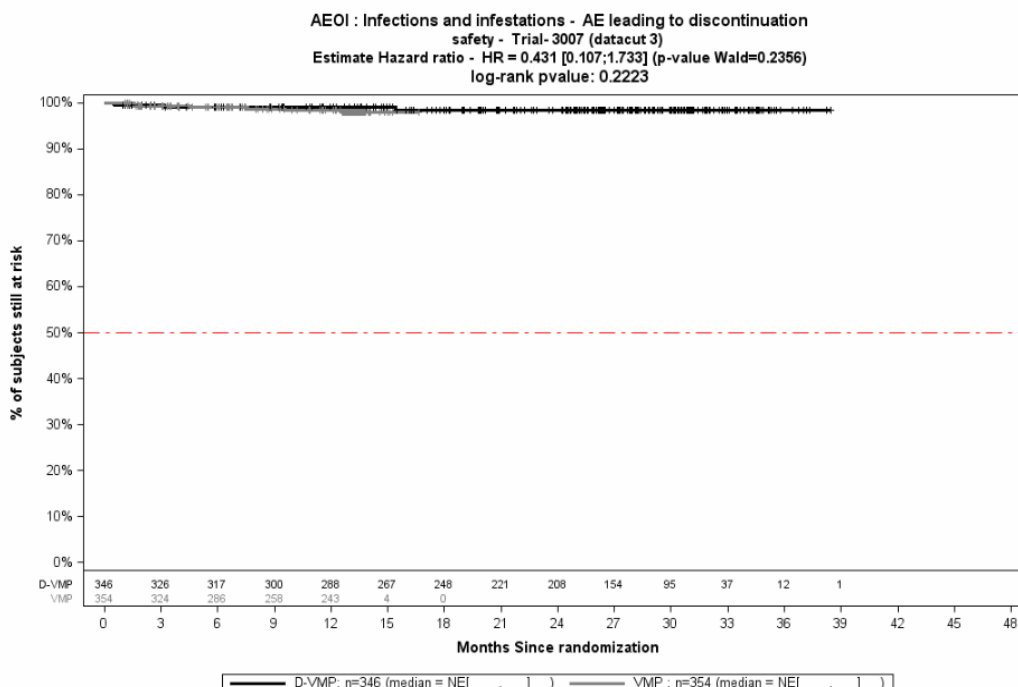
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

2. Datenschnitt, Infektionen und parasitäre Erkrankungen (als SOC), Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen



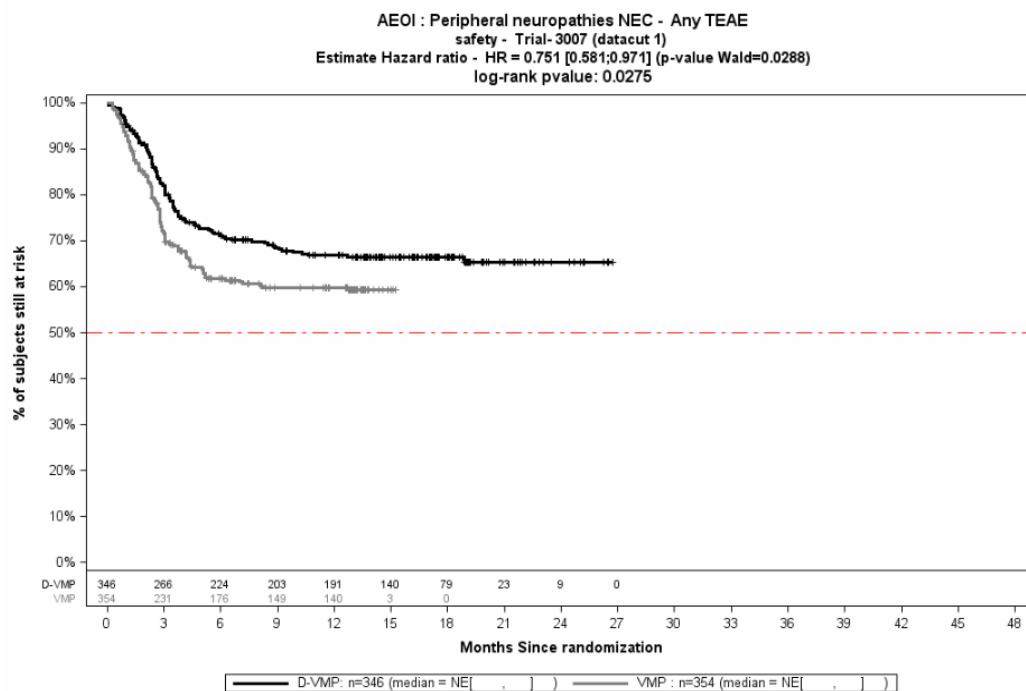
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Infektionen und parasitäre Erkrankungen (als SOC), Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen



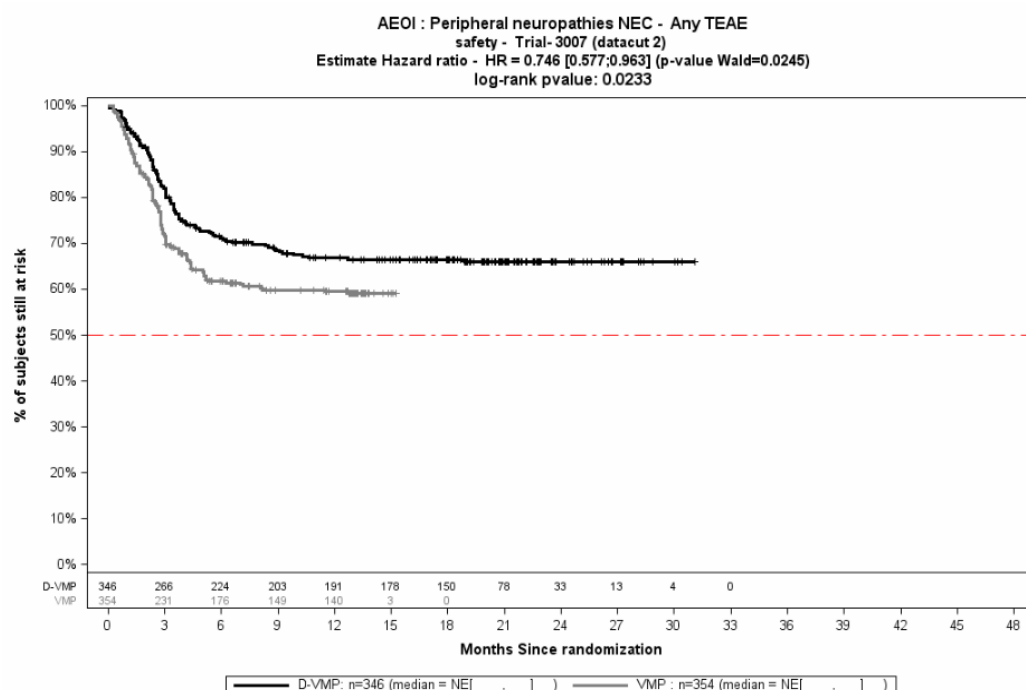
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Periphere Neuropathie NEC (als HLT), Jegliche unerwünschten Ereignisse



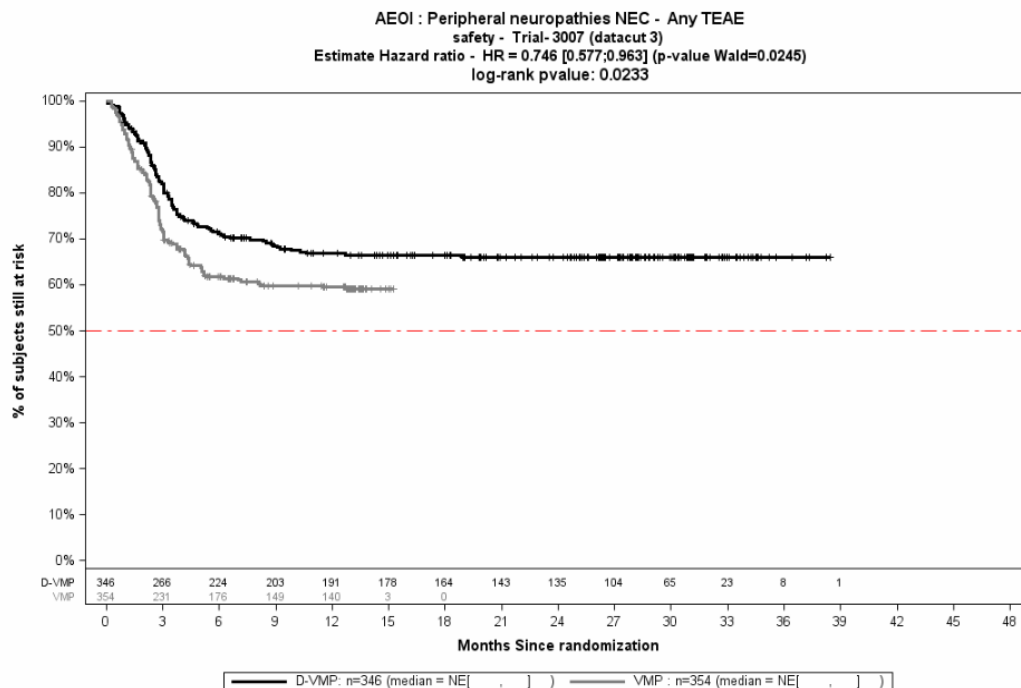
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

2. Datenschnitt, Periphere Neuropathie NEC (als HLT), Jegliche unerwünschten Ereignisse



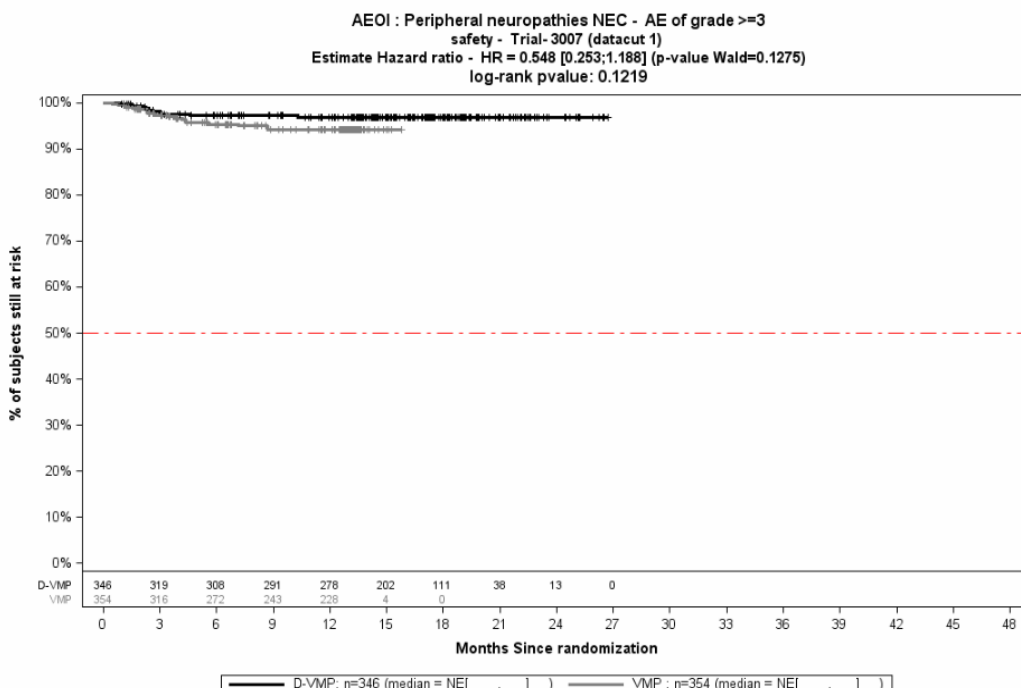
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Periphere Neuropathie NEC (als HLT), Jegliche unerwünschten Ereignisse



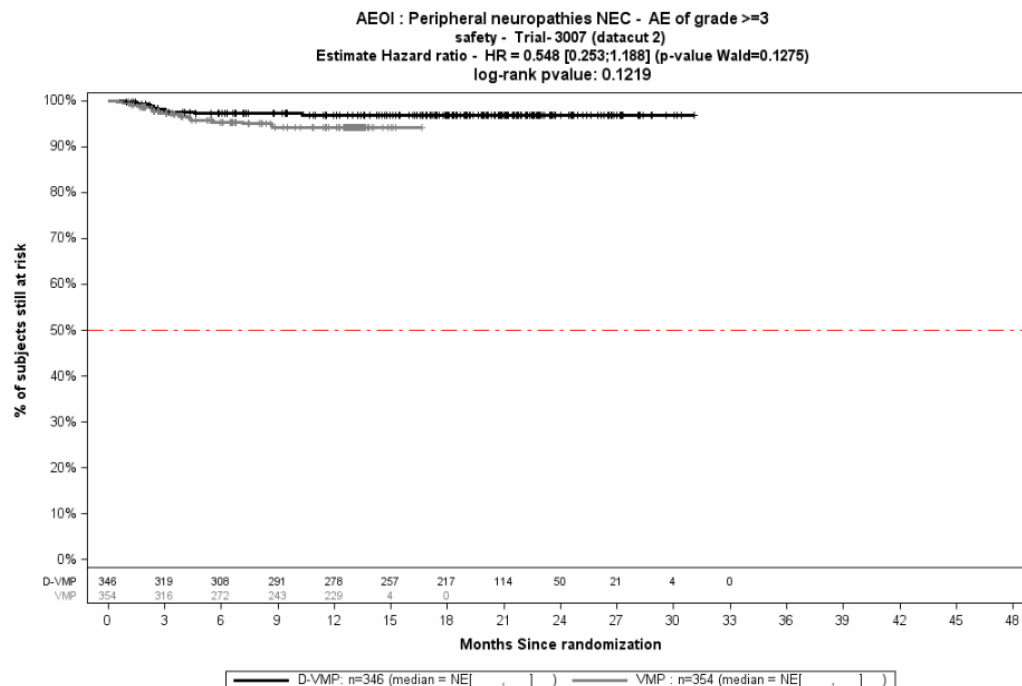
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Periphere Neuropathie NEC (als HLT), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)



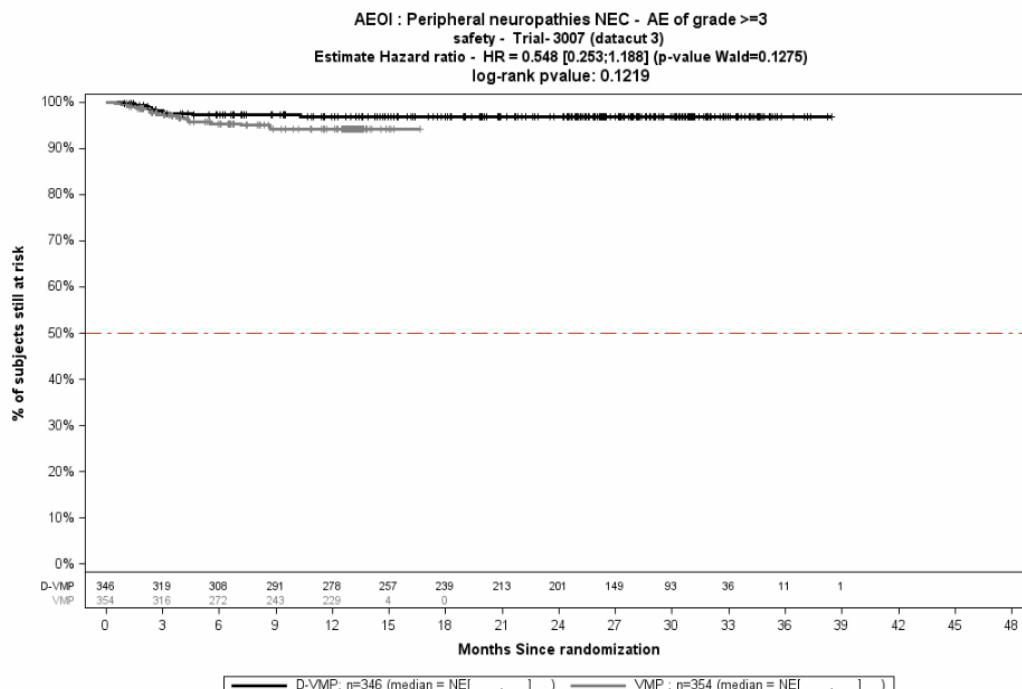
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

2. Datenschnitt, Periphere Neuropathie NEC (als HLT), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)



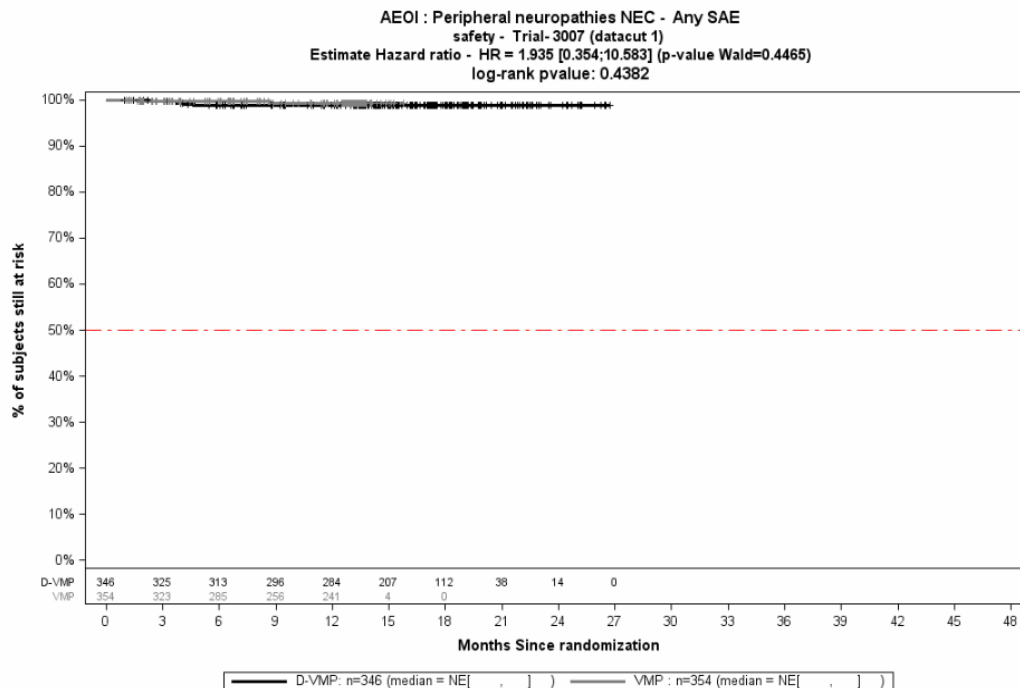
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Periphere Neuropathie NEC (als HLT), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)



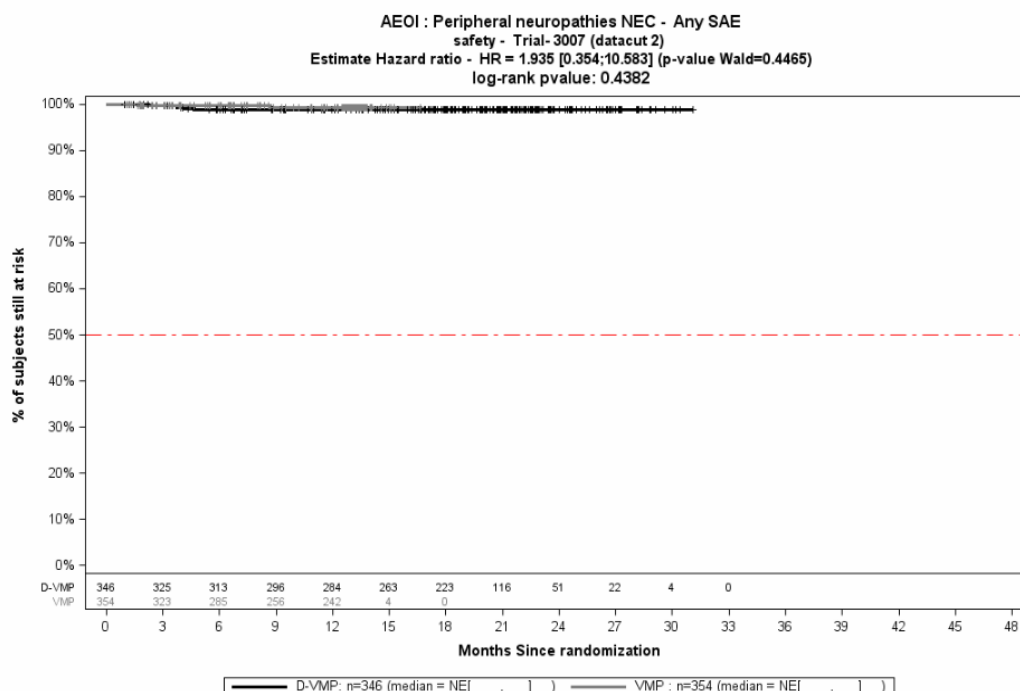
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Periphere Neuropathie NEC (als HLT), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse



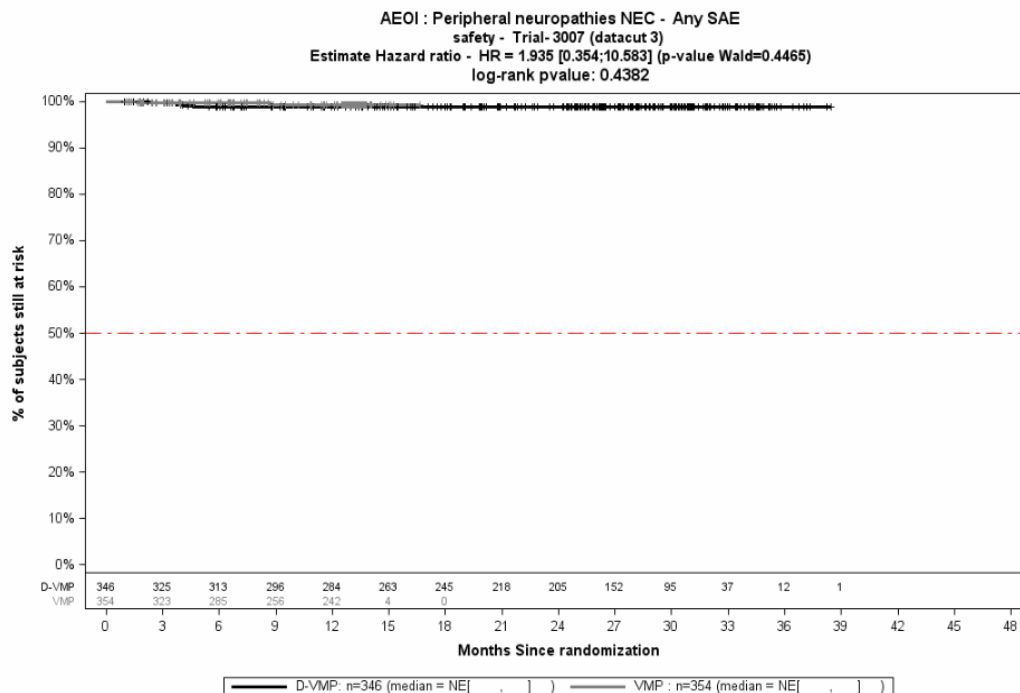
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

2. Datenschnitt, Periphere Neuropathie NEC (als HLT), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse



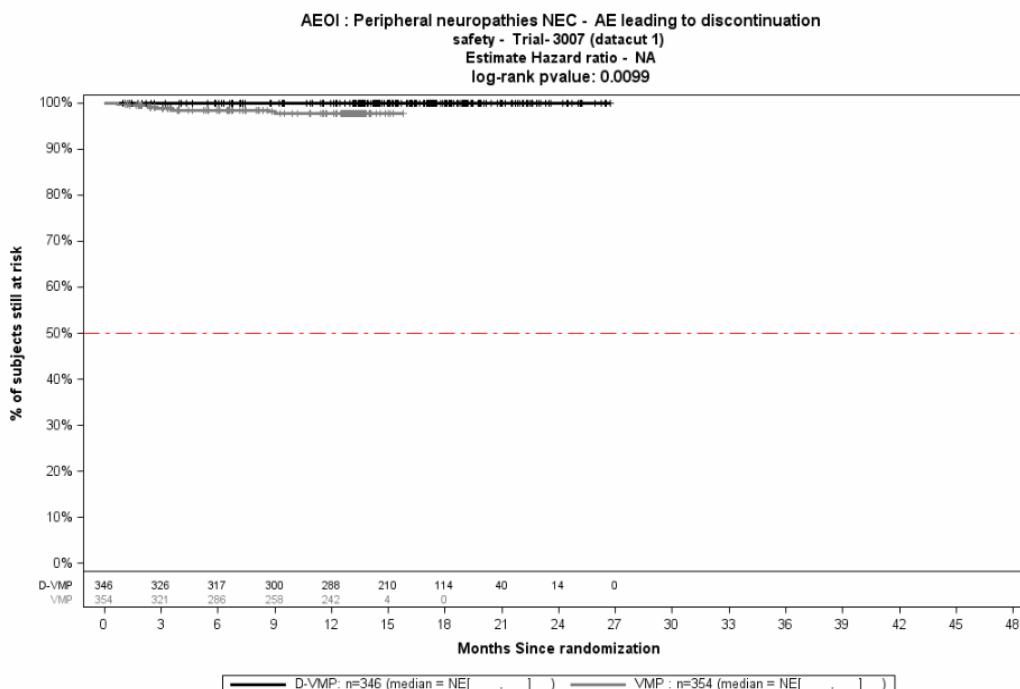
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Periphere Neuropathie NEC (als HLT), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse



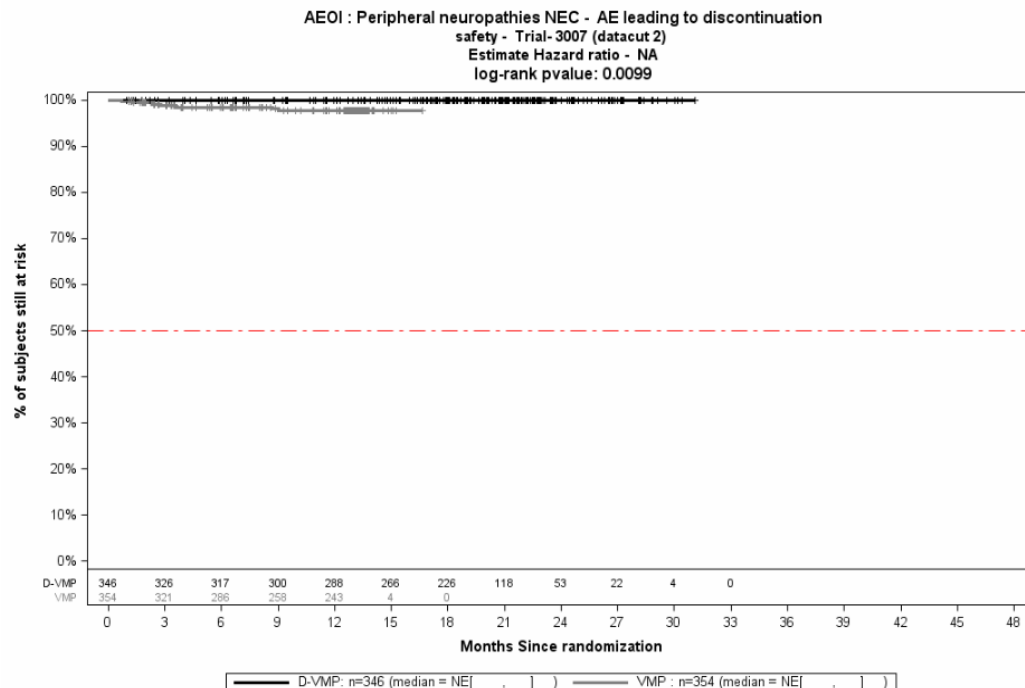
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Periphere Neuropathie NEC (als HLT), Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen



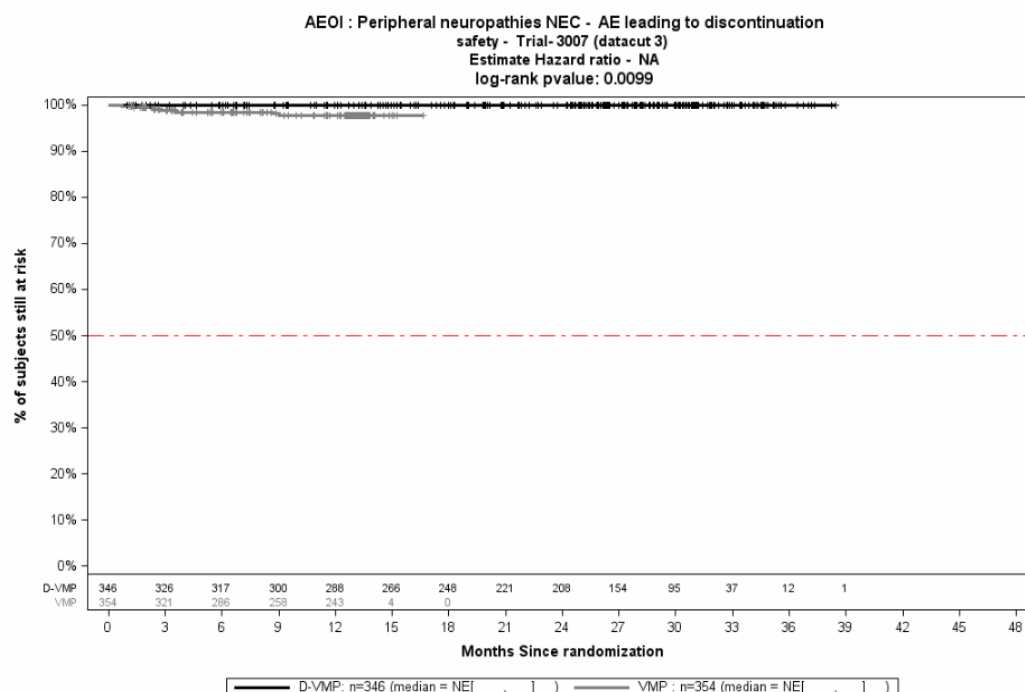
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

2. Datenschnitt, Periphere Neuropathie NEC (als HLT), Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen



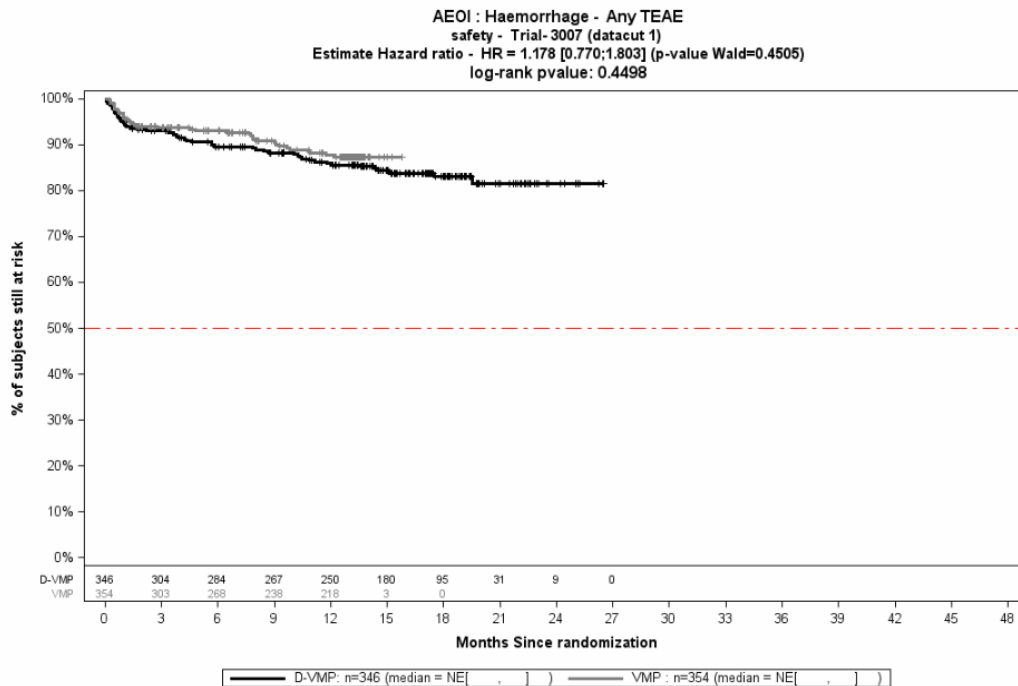
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Periphere Neuropathie NEC (als HLT), Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen



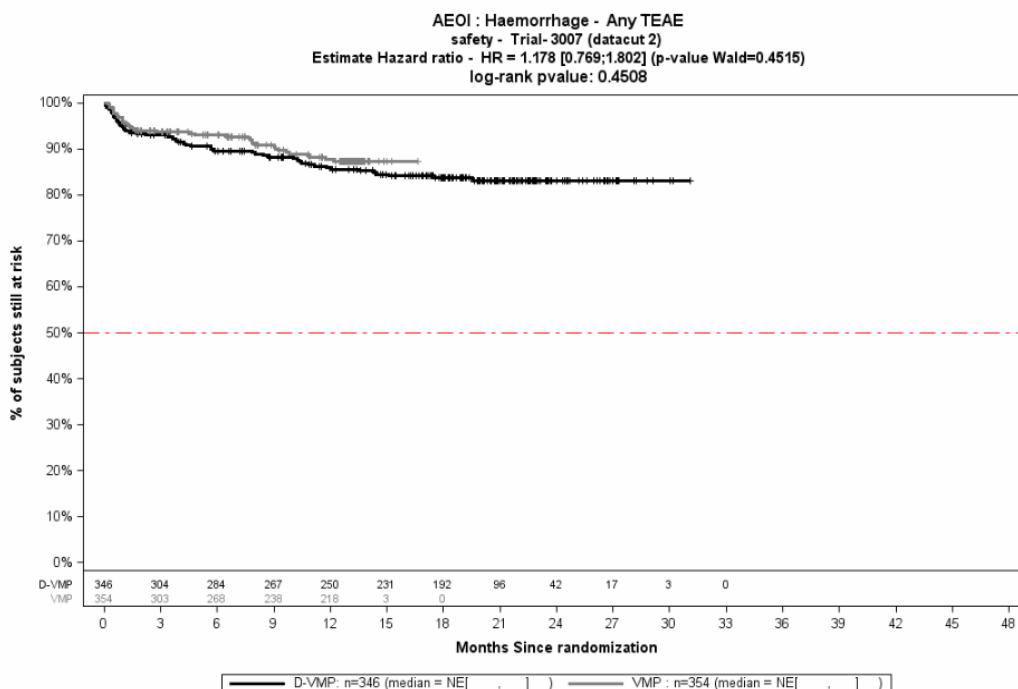
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Blutungen (als SMQ), Jegliche unerwünschten Ereignisse



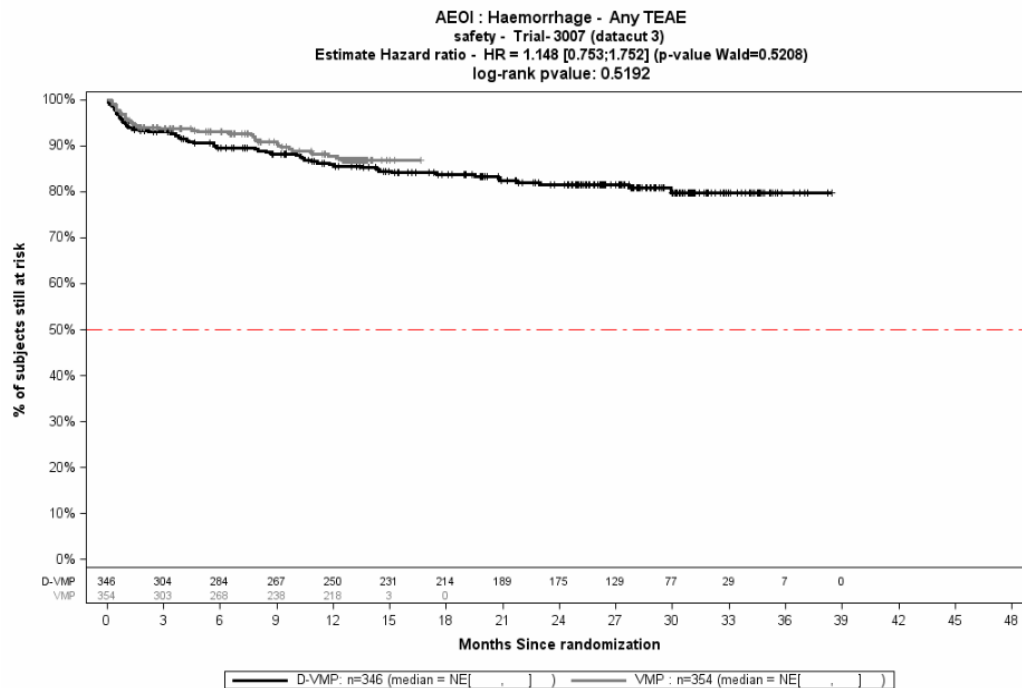
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

2. Datenschnitt, Blutungen (als SMQ), Jegliche unerwünschten Ereignisse



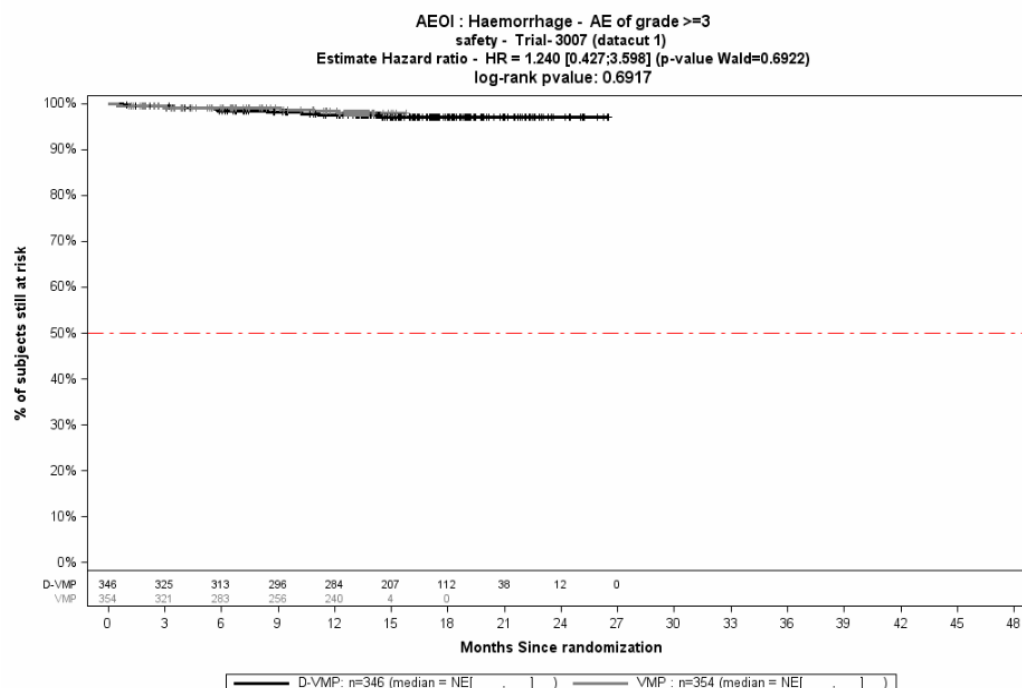
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Blutungen (als SMQ), Jegliche unerwünschten Ereignisse



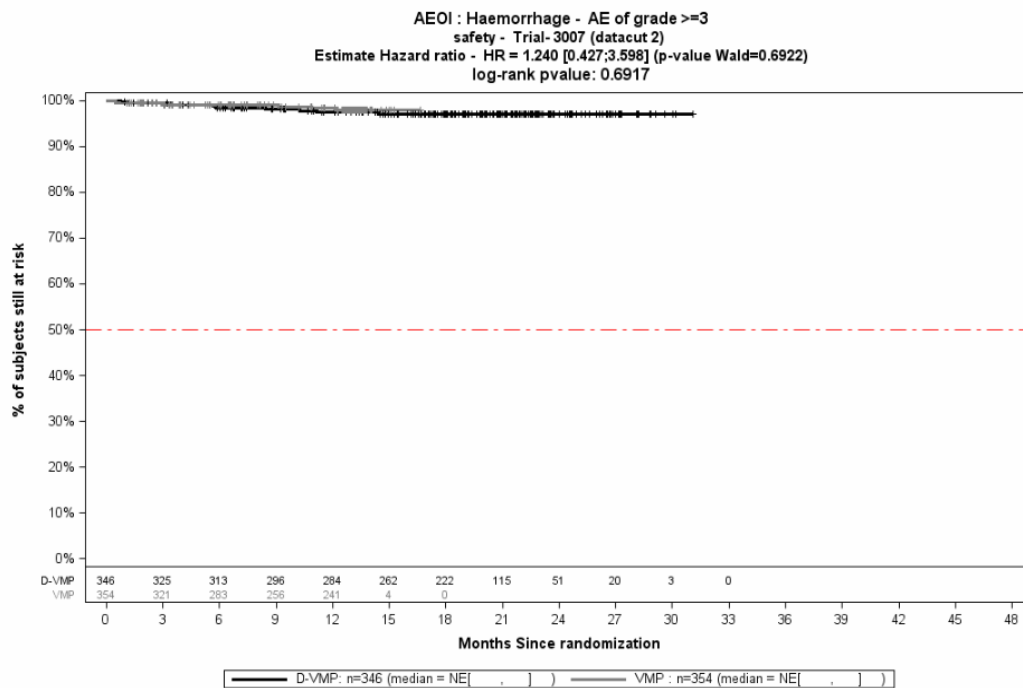
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Blutungen (als SMQ), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)



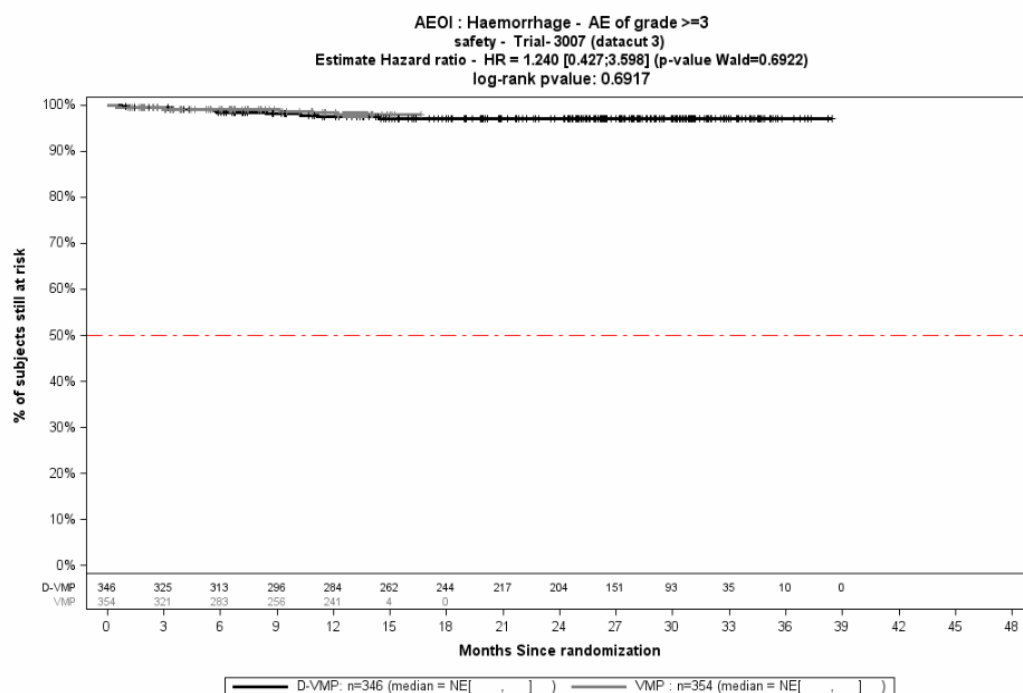
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

2. Datenschnitt, Blutungen (als SMQ), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)



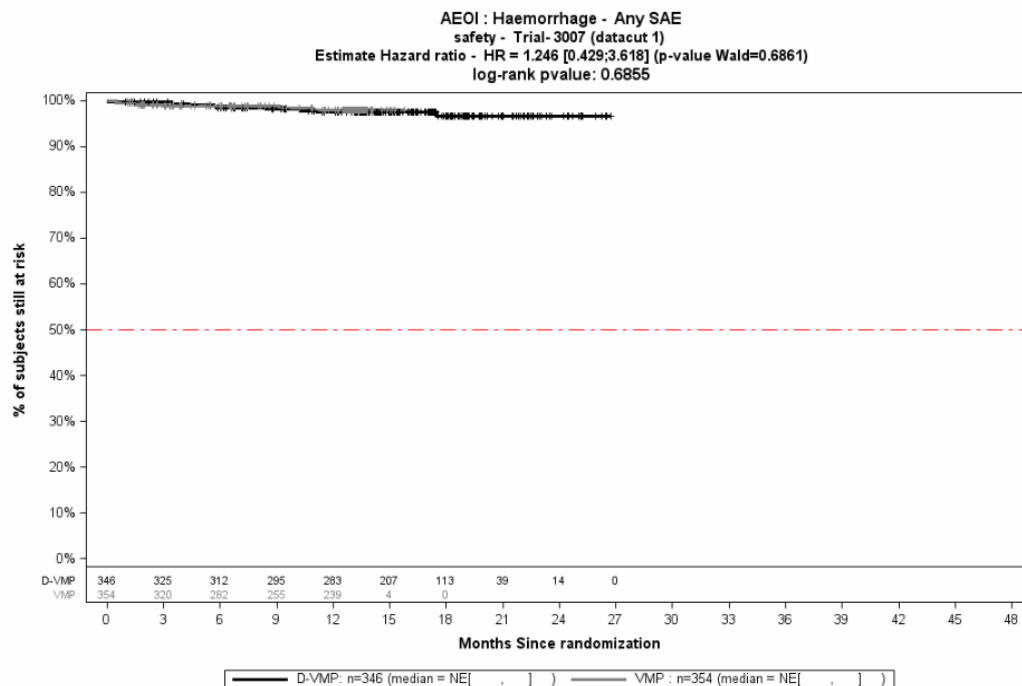
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Blutungen (als SMQ), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)



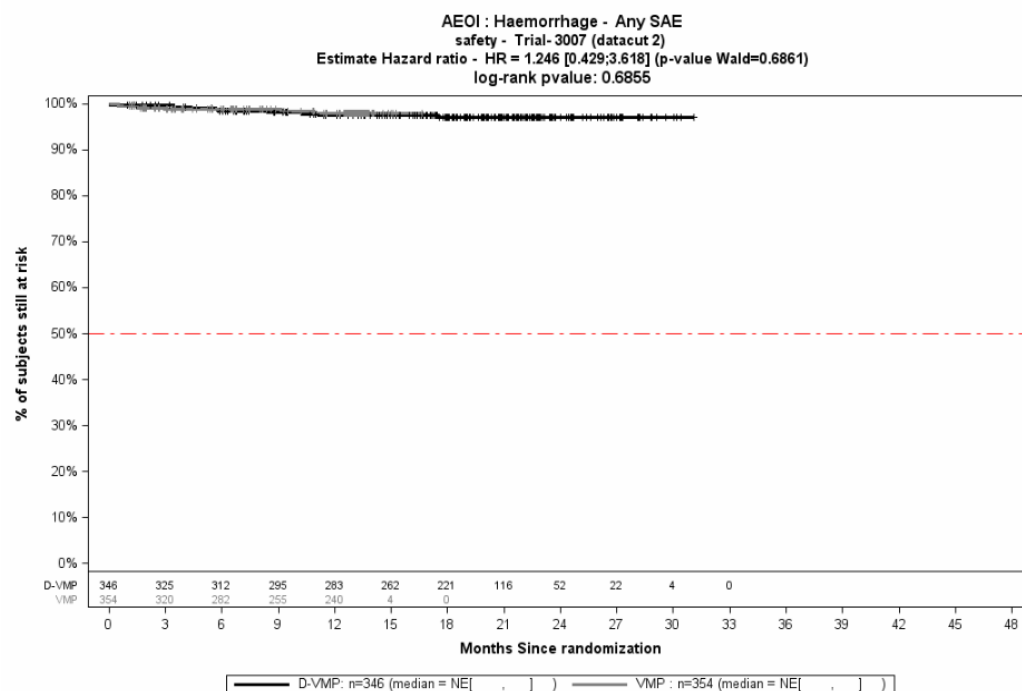
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Blutungen (als SMQ), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse



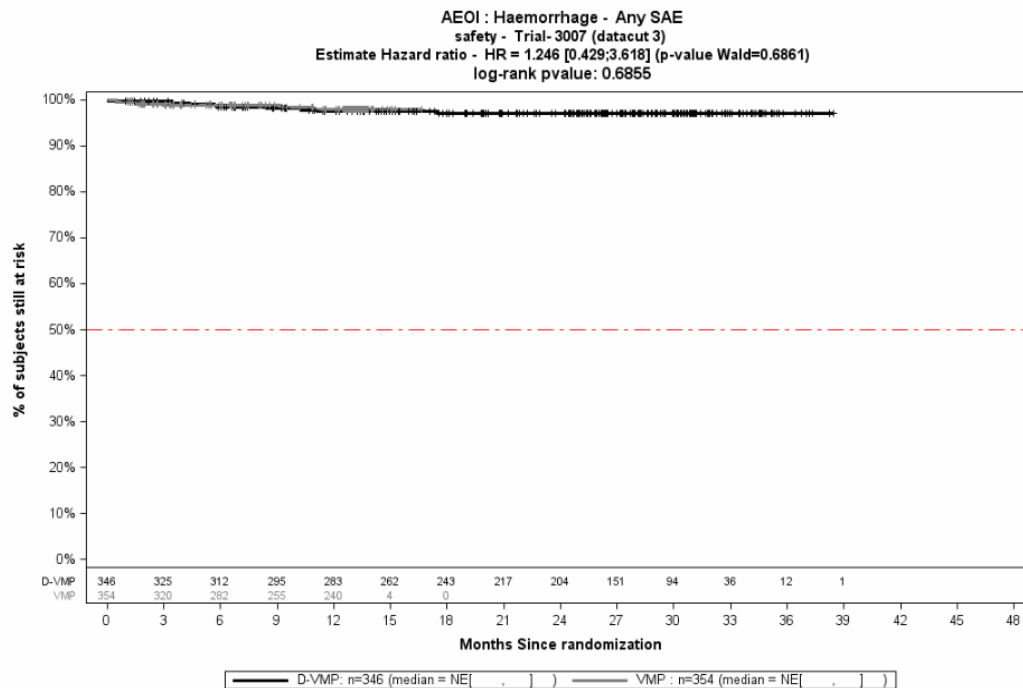
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

2. Datenschnitt, Blutungen (als SMQ), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse



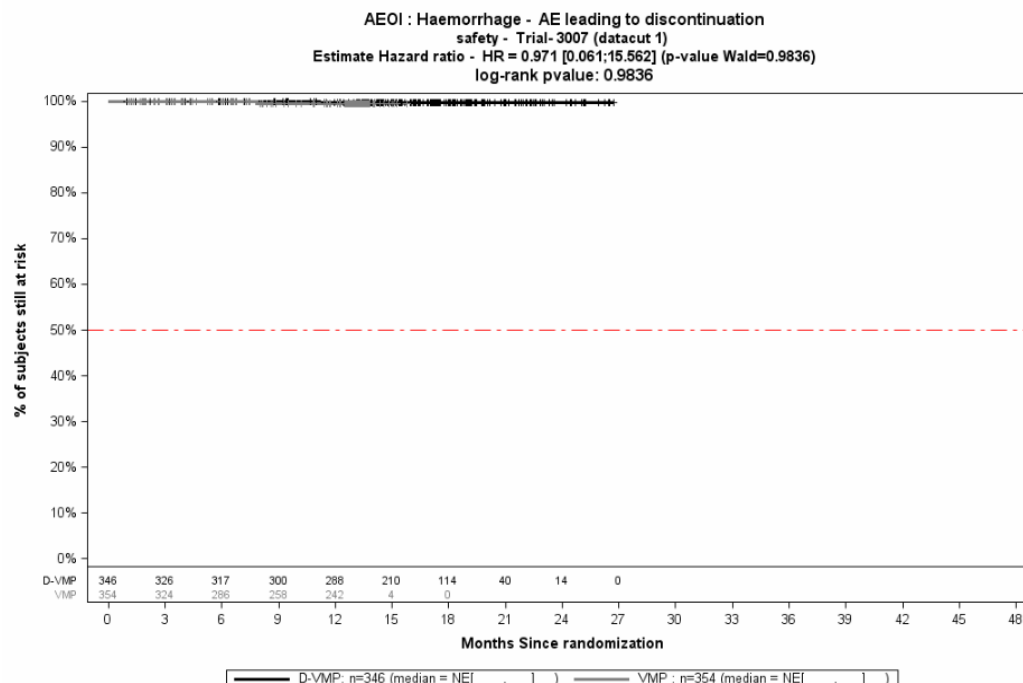
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Blutungen (als SMQ), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse



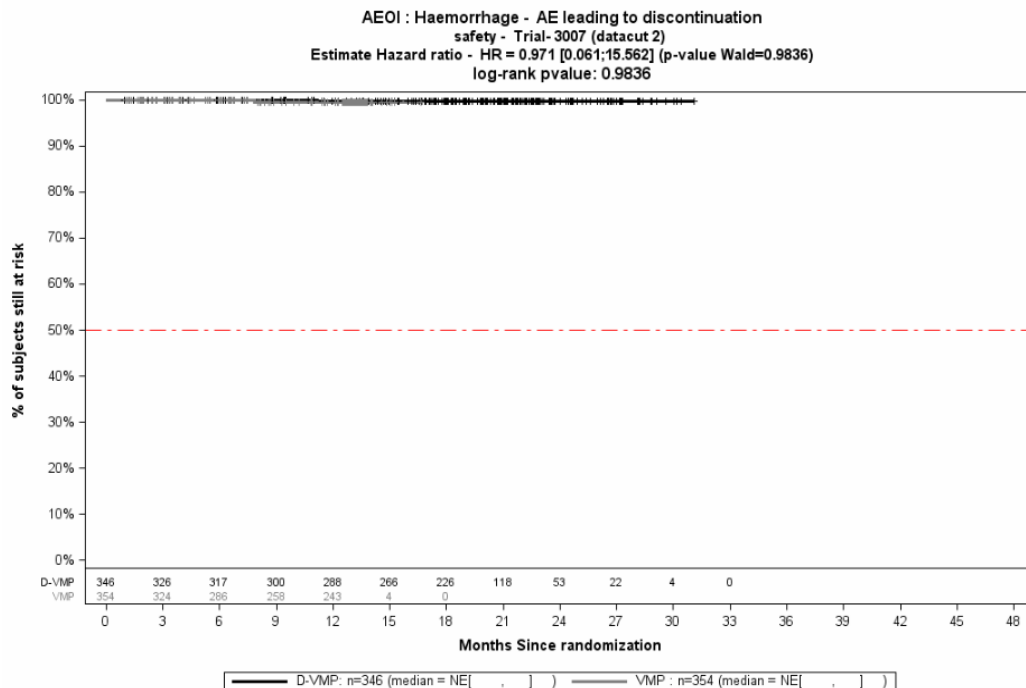
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Blutungen (als SMQ), Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen



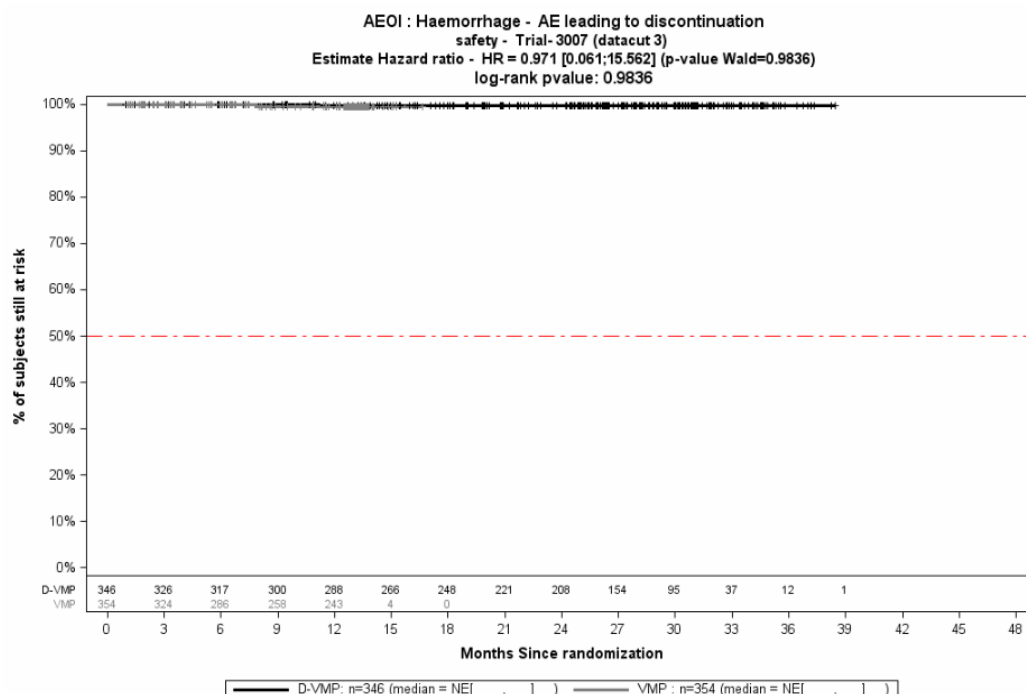
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

2. Datenschnitt, Blutungen (als SMQ), Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen



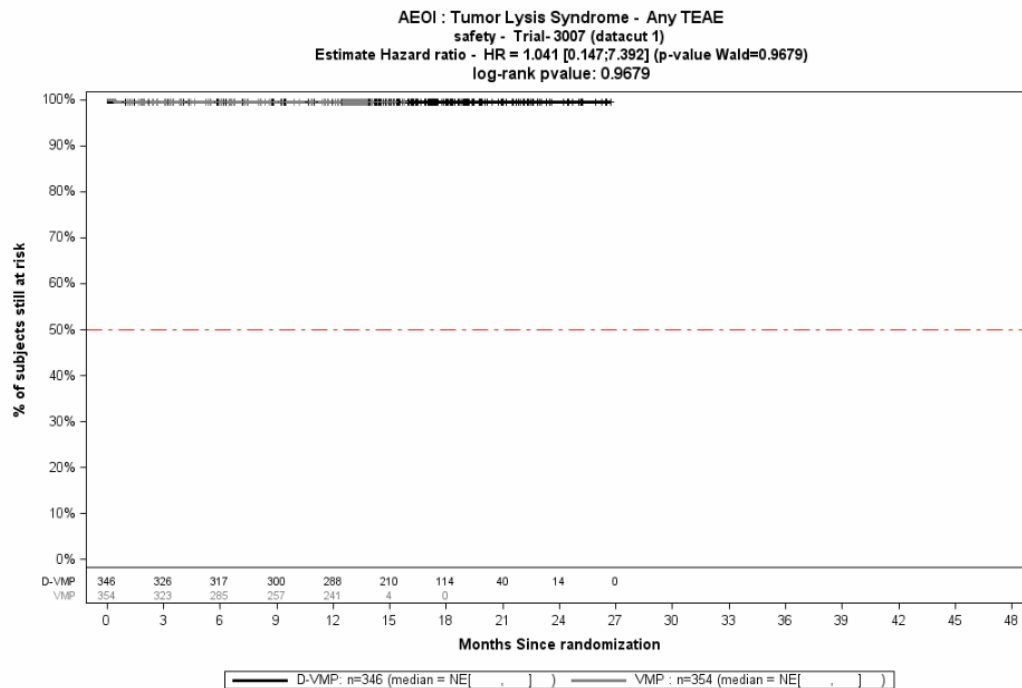
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Blutungen (als SMQ), Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen



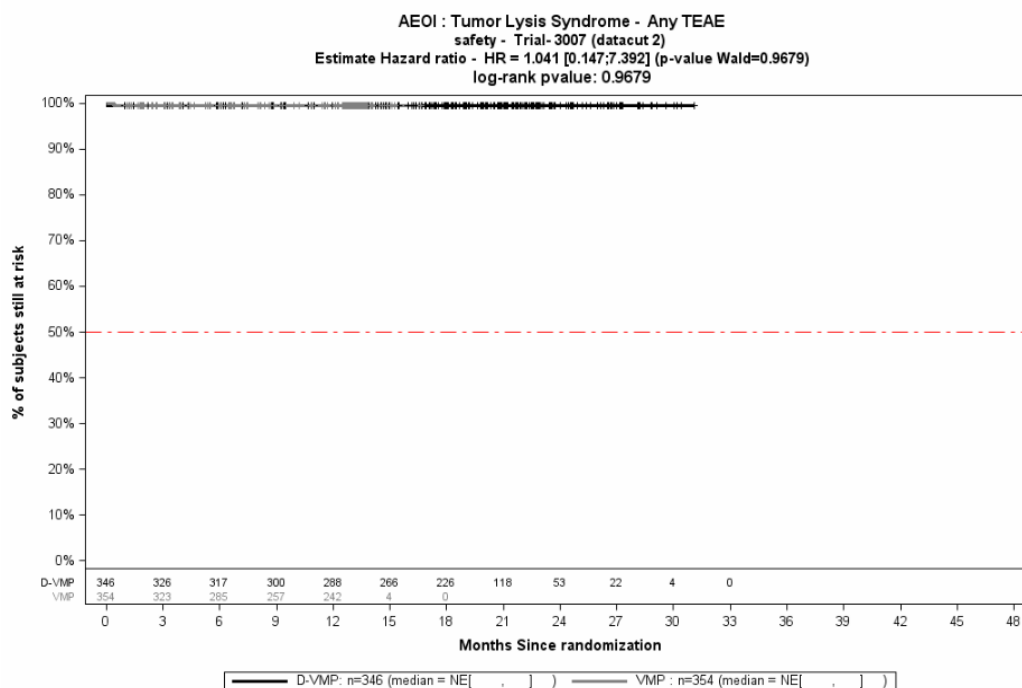
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Tumorlysesyndrom (als SMQ), Jegliche unerwünschten Ereignisse



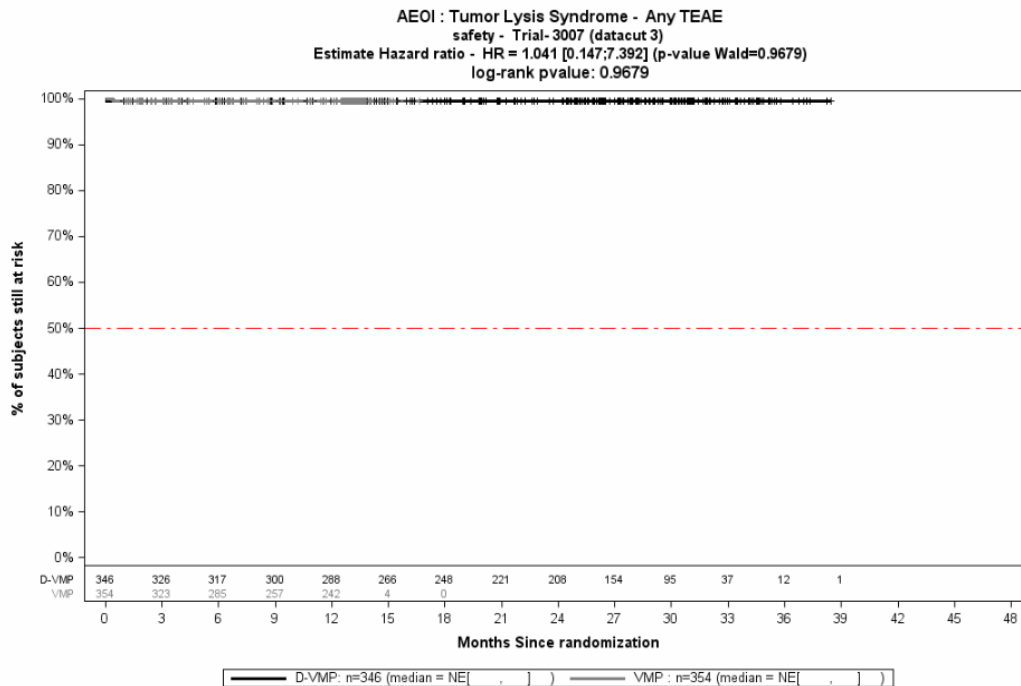
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

2. Datenschnitt, Tumorlysesyndrom (als SMQ), Jegliche unerwünschten Ereignisse



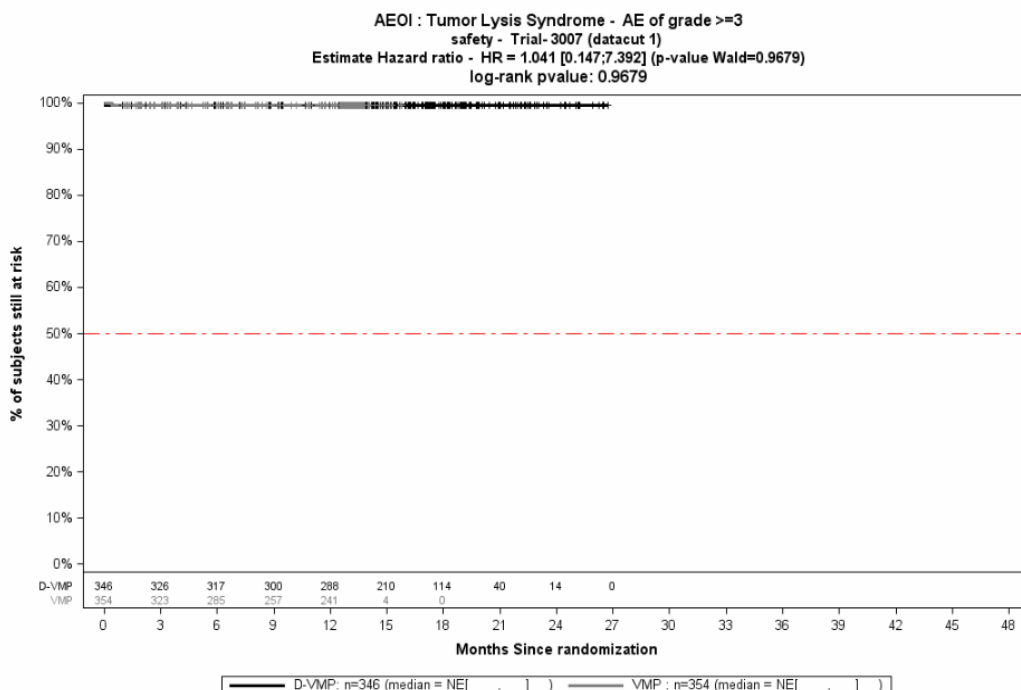
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Tumorlysesyndrom (als SMQ), Jegliche unerwünschten Ereignisse



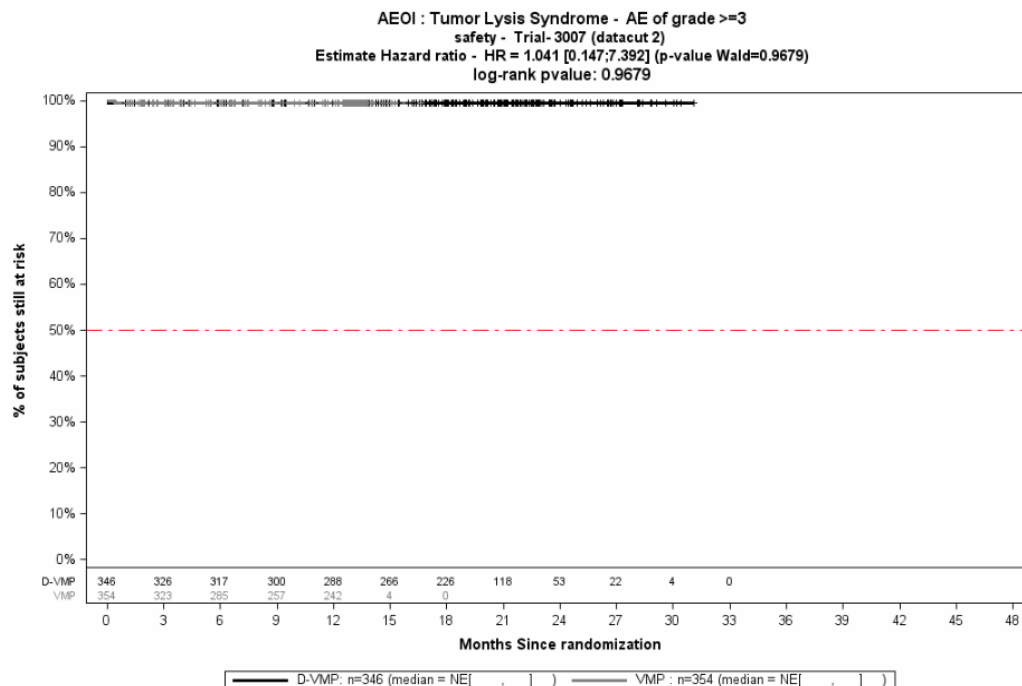
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Tumorlysesyndrom (als SMQ), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)



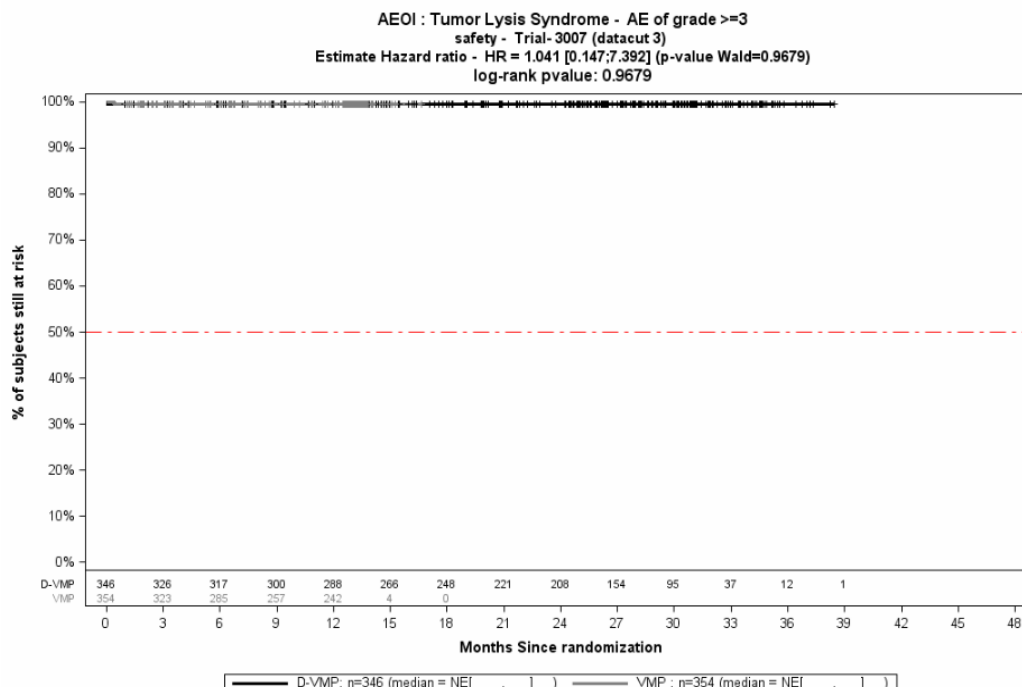
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

2. Datenschnitt, Tumorlysesyndrom (als SMQ), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)



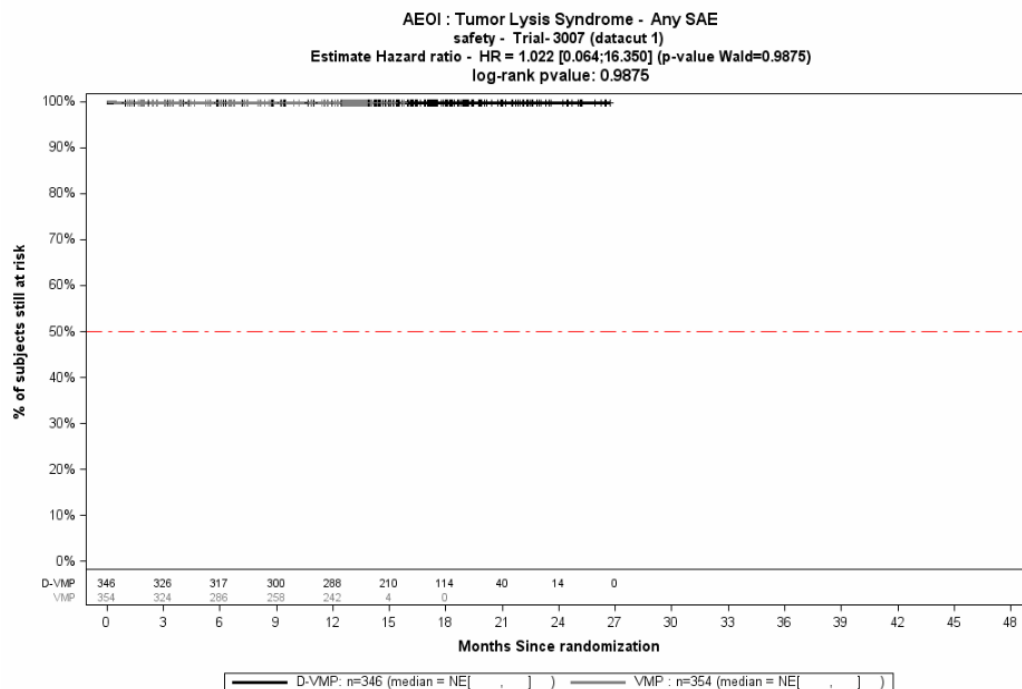
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Tumorlysesyndrom (als SMQ), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)



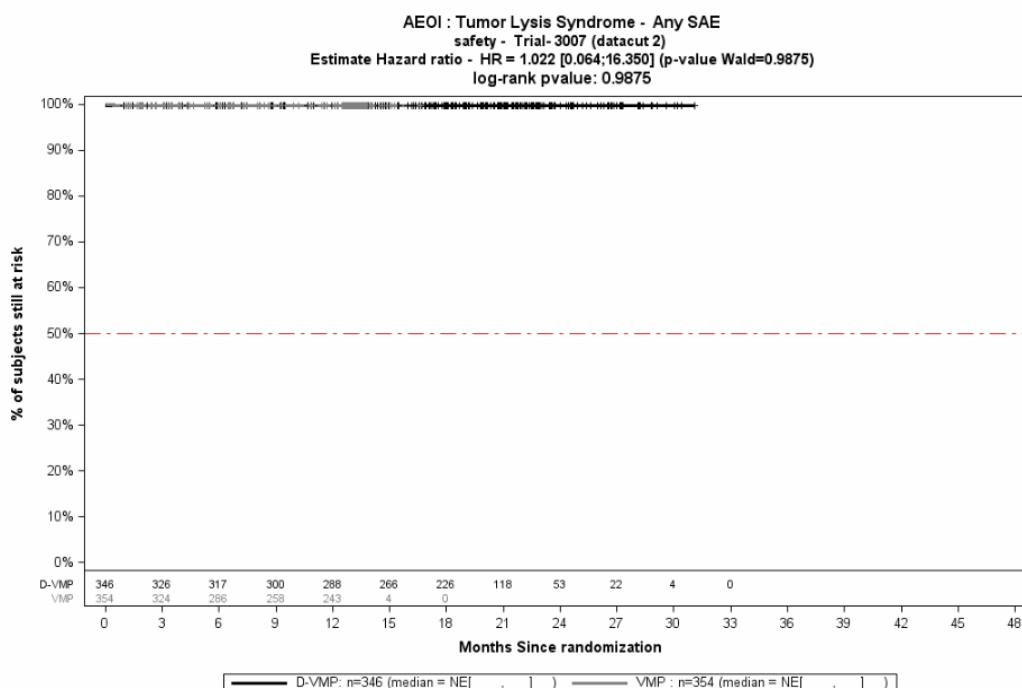
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Tumorlysesyndrom (als SMQ), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse



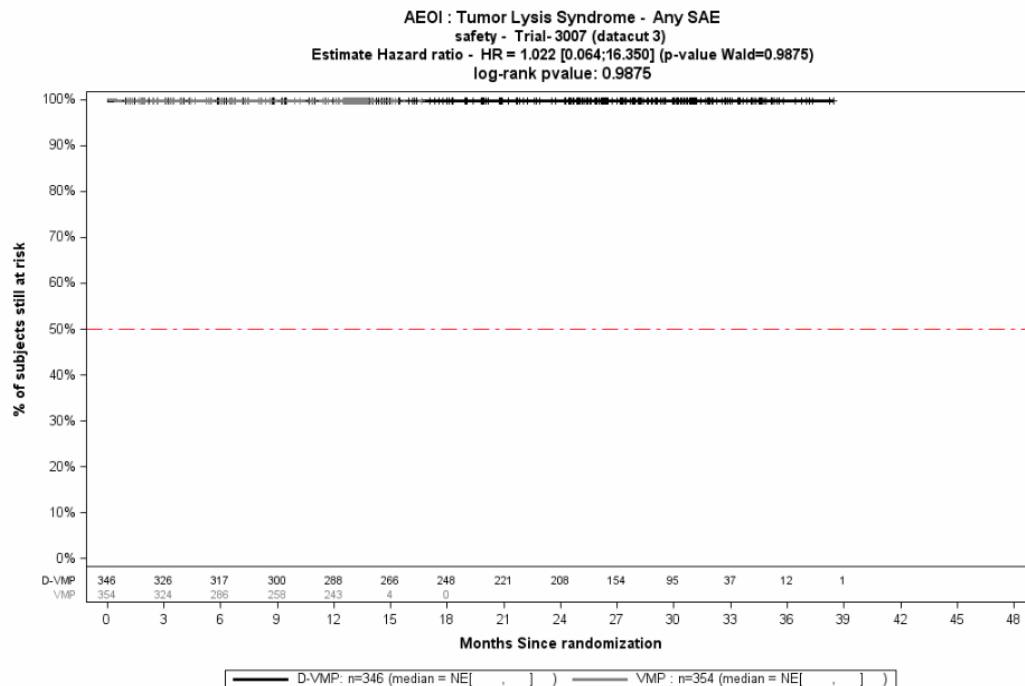
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

2. Datenschnitt, Tumorlysesyndrom (als SMQ), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse



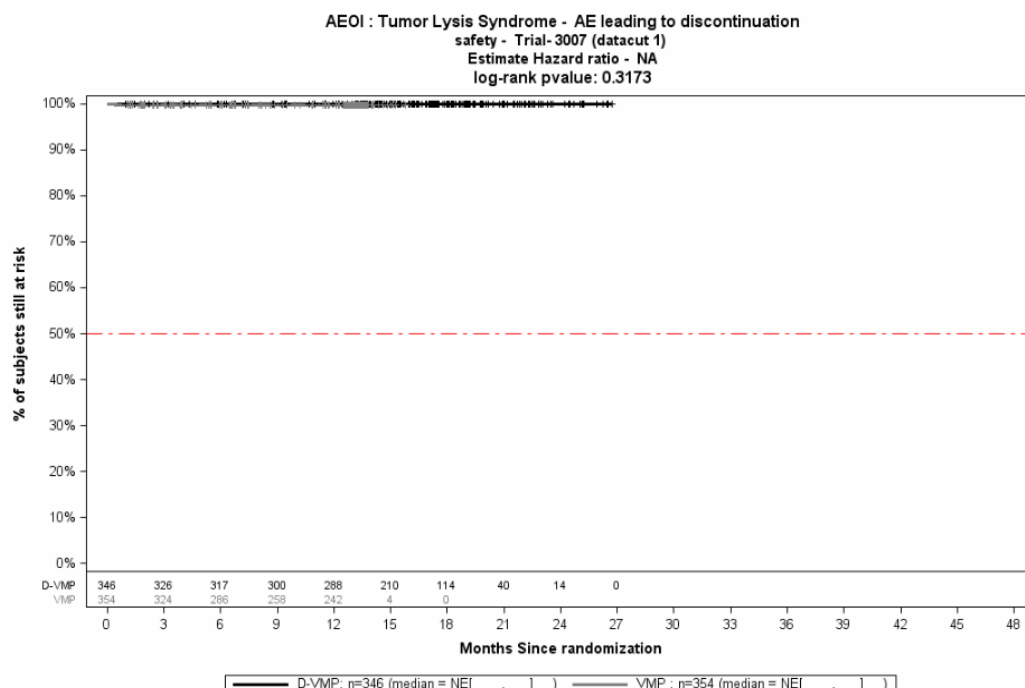
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Tumorlysesyndrom (als SMQ), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse



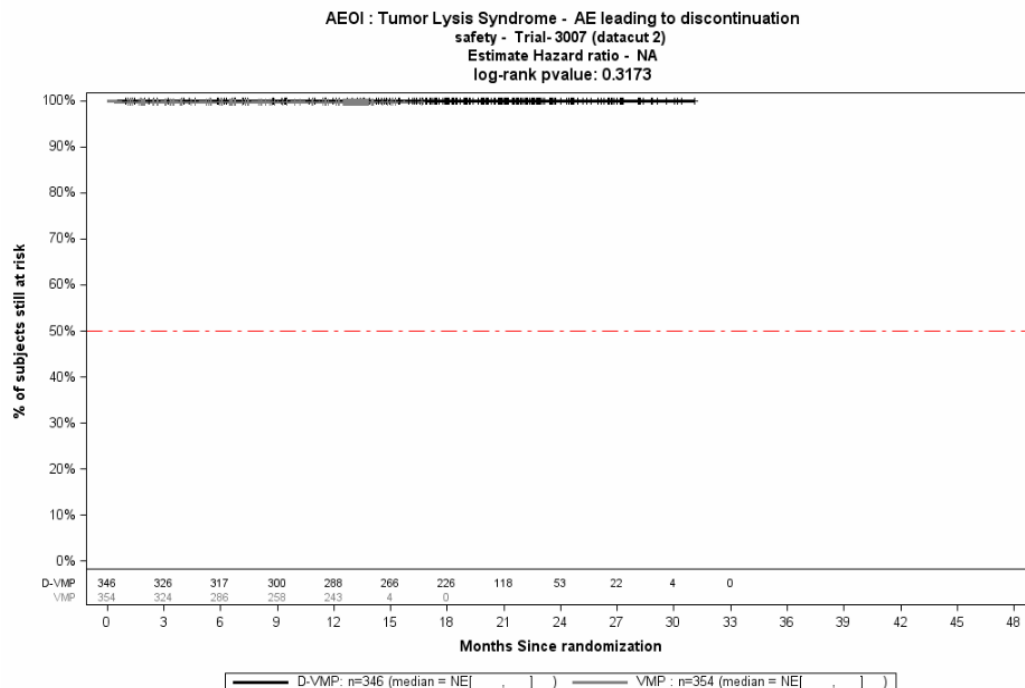
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Tumorlysesyndrom (als SMQ), Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen



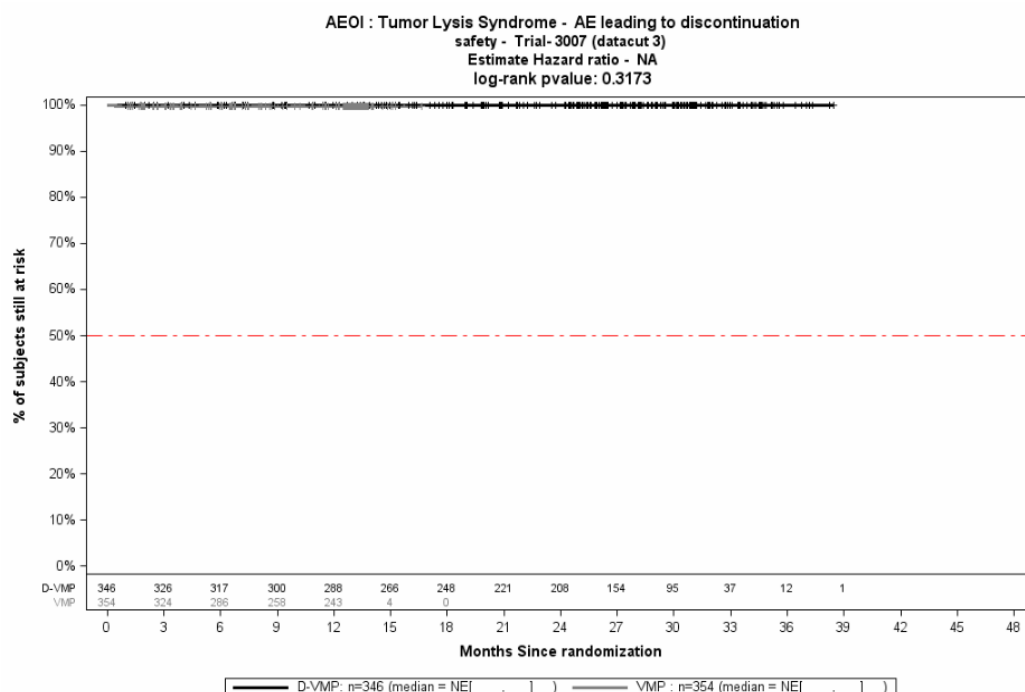
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

2. Datenschnitt, Tumorlysesyndrom (als SMQ), Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen



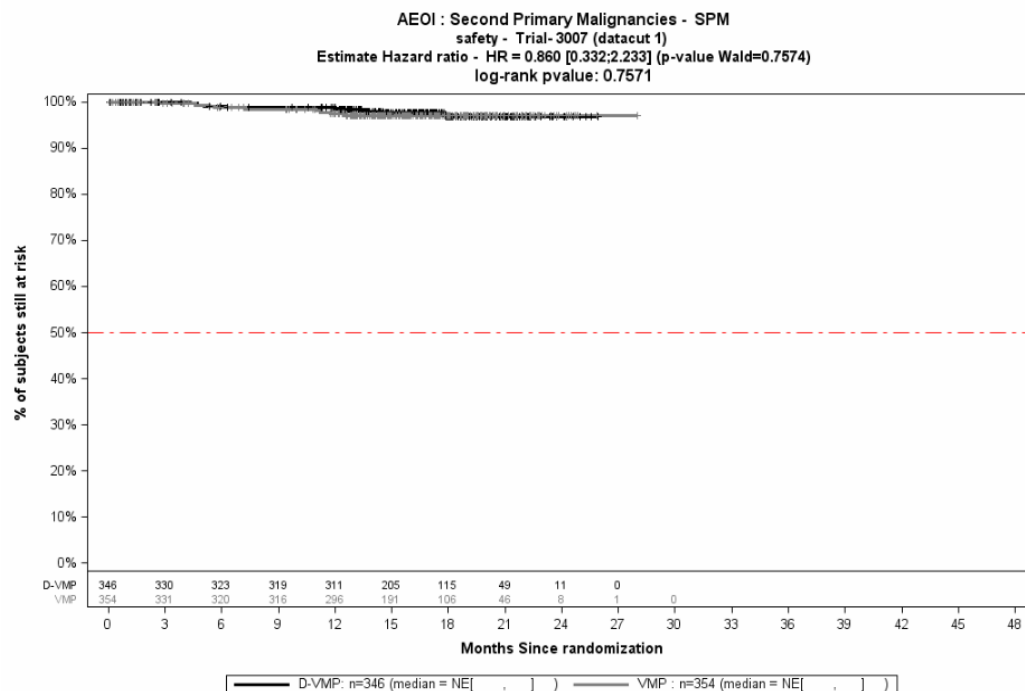
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Tumorlysesyndrom (als SMQ), Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen



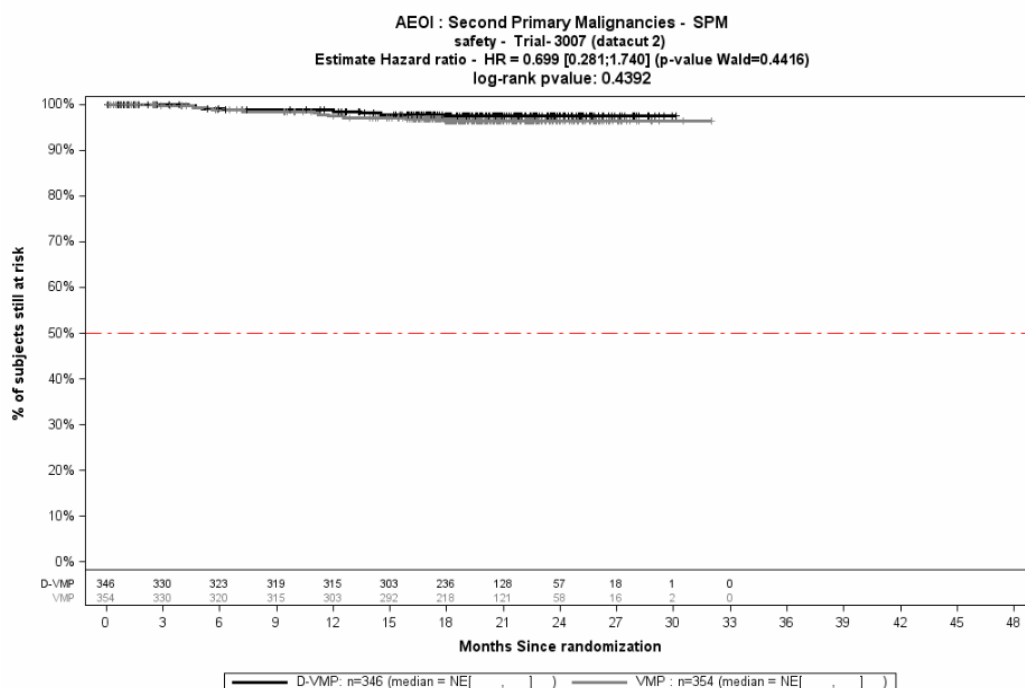
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

1. Datenschnitt, Sekundärmalignome, Jegliche unerwünschten Ereignisse



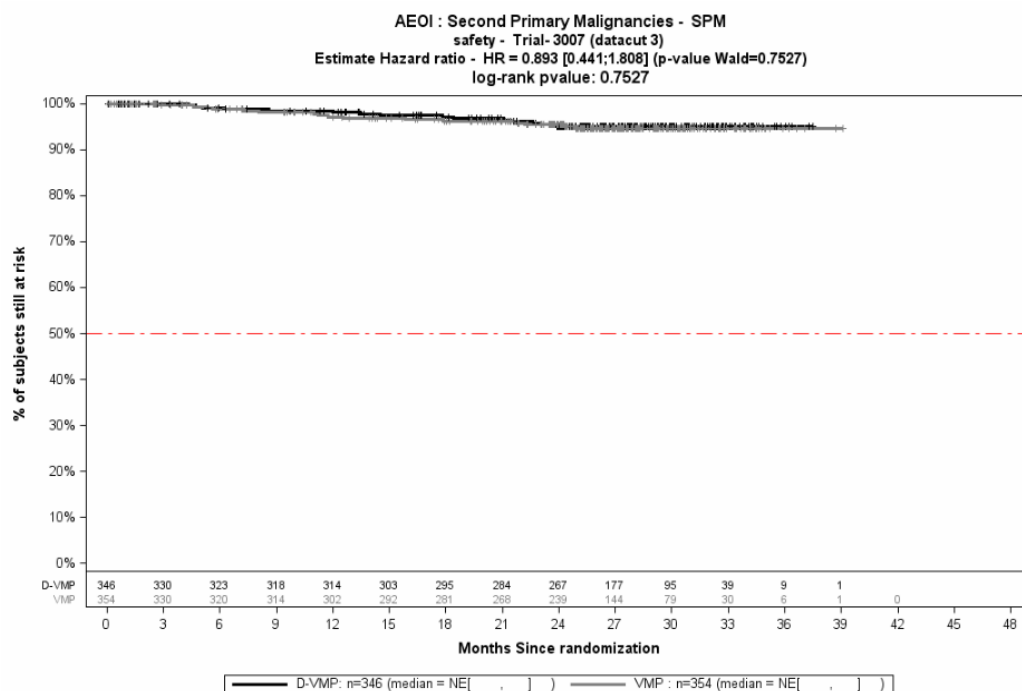
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

2. Datenschnitt, Sekundärmalignome, Jegliche unerwünschten Ereignisse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

3. Datenschnitt, Sekundärmalignome, Jegliche unerwünschten Ereignisse



Quelle: Janssen Zusatzanalysen (73)

Anhang 4-H: Darstellung der Studie VISTA

In diesem Anhang wird die Studie VISTA beschrieben (70, 83).

Studiendesign

Die Studie VISTA ist eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign, bei der weder Studienteilnehmer noch Prüfarzte verblindet sind.

Studienpopulation

Eingeschlossen werden Patienten mit bisher unbehandeltem Multiplen Myelom, die für eine Hochdosismotherapie mit Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.

Intervention

In der Studie VISTA erhalten die Patienten des Interventionsarmes eine Kombination aus Bortezomib, Melphalan und Prednison (VMP). VMP wird wie folgt verabreicht:

Bortezomib

In den Zyklen 1-4 (Länge: 42 Tage) erfolgt die Gabe von 1,3 mg/m² KOF i.v. Bortezomib an den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32. In den Zyklen 5-9 (Länge: 42 Tage) erfolgt die Gabe von 1,3 mg/m² KOF i.v. an den Tagen 1, 8, 22, 29.

Melphalan

In den Zyklen 1-9 (Länge: 42 Tage) erfolgt die Gabe von 9 mg/m² KOF p. o. Melphalan an den Tagen 1, 2, 3, 4.

Prednison

In den Zyklen 1-9 (Länge: 42 Tage) erfolgt die Gabe von 60 mg/m² KOF p. o. Prednison an den Tagen 1, 2, 3, 4.

Vergleichstherapie

In der Studie VISTA erhalten die Patienten des Kontrollarmes eine Kombination aus Melphalan und Prednison (MP). MP wird wie folgt verabreicht:

Melphalan

In den Zyklen 1-9 (Länge: 42 Tage) erfolgt die Gabe von 9 mg/m² KOF p. o. Melphalan an den Tagen 1, 2, 3, 4.

Prednison

In den Zyklen 1-9 (Länge: 42 Tage) erfolgt die Gabe von 60 mg/m² KOF p. o. Prednison an den Tagen 1, 2, 3, 4.

Dauer der Studie

Die Studie VISTA beinhaltet eine Screeningphase von bis zu 14 Tagen vor der Randomisierung. Die Behandlungsphase sieht beginnend mit Tag 1 von Zyklus 1 eine Behandlung bis maximal 54 Wochen vor. Die Nachbeobachtung erfolgt bis zum Tod oder maximal 4,5 Jahre nach der Randomisierung des letzten Patienten.

Analysezeitraum

Der Beginn der Datenerhebung ist der 30.12.2004. Es werden verschiedene Interimsanalysen durchgeführt. Nach jeder Zwischenanalyse evaluiert ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (Independent Data Monitoring Committee, IDMC), zusammengesetzt aus Experten der medizinischen Onkologie und Biostatistikern, die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Studie. Die 1. Interimsanalyse zur Einschätzung der Sicherheit erfolgt, wenn etwa 100 Patienten (50 Patienten pro Arm) einen Behandlungszyklus vollständig abgeschlossen haben (03.10.2005). Die 2. Interimsanalyse zur Bewertung des Stichprobenumfangs auf der Grundlage der akkumulierten Studiendaten und zur Überwachung der Sicherheitsdaten erfolgt, wenn etwa 570 Patienten in die Studie eingeschlossen sind (01.09.2006). Die 3. Interimsanalyse erfolgt, wenn etwa zwei Drittel der Ereignisse (260 Ereignisse) den primären Endpunkt (Zeit bis zur Krankheitsprogression) betreffend eingetreten sind bzw. ein Jahr nach der 2. Interimsanalyse vergangen ist.

Basierend auf der 3. Interimsanalyse (1. Datenschnitt: 15.06.2007, mediane Nachbeobachtungsdauer: 16,3 Monate) empfiehlt das IDMC die Studie VISTA aufgrund der hoch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Wirksamkeitsendpunkte zwischen den beiden Therapiegruppen zugunsten von VMP sowie in Bezug auf ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis von VMP vorzeitig zu beenden. Eine Aktualisierung der Daten erfolgt am 14.03.2008 (2. Datenschnitt, mediane Nachbeobachtungsdauer: 25,9 Monate) sowie am 16.03.2009 (3. Datenschnitt, mediane Nachbeobachtungsdauer: 36,7 Monate) sowie am 24.03.2011 (finaler Datenschnitt, mediane Nachbeobachtungsdauer: 51,0 Monate).

Endpunkte

In der Studie VISTA werden die folgenden Endpunkte erhoben:

Primärer Endpunkt

Zeit bis zur Krankheitsprogression

Sekundäre Endpunkte

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Gesamtüberleben
- Gesamtansprechrate
- Anteil der Patienten mit kompletten Ansprechen
- Zeit bis zum (ersten) Ansprechen
- Dauer des Ansprechens
- Patientenberichtete Endpunkte (EORTC QLQ-C30, FACIT-F, EQ-5D-5L)
- Sicherheit und Verträglichkeit

Patientencharakteristika

Die demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika sind zum Beginn der Studie zwischen den beiden Studienarmen ausgeglichen und weisen für Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom typische Merkmale auf (70, 83).

Die Patienten des VMP-Armes bzw. des MP-Armes sind im Median 71,0 Jahre alt, zu 51 % bzw. 49 % männlich, und besitzen zu 88 % bzw. 87 % eine weiße Hautfarbe. In beiden Studienarmen weist ein Drittel der Patienten einen Karnofsky-PS von ≥ 90 % auf, ein weiteres Drittel einen Karnofsky-PS von 80 % und ein weiteres Drittel einen Karnofsky-PS von ≤ 70 % auf. Hinsichtlich der Krankheitsschwere bei Studienbeginn gemäß ISS gibt es keine Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen. In beiden Studienarmen haben gemäß ISS 19 % ein Stadium I, 47 % ein Stadium II und 34 % ein Stadium III. Auch bezüglich anderer Myelom-spezifischer Parameter zu Baseline wie Myelom-Typ, Zahl der lytischen Knochenläsionen, Anzahl extramedullärer Plasmozytome, prozentualer Anteil Plasmazellen und des zytogenetischen Risikoprofils sind die beiden Studienarme ausgeglichen.