

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Idecabtagen vicleucel (Abecma[®])

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 4 B

Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	14
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	18
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	19
4.2 Methodik	35
4.2.1 Fragestellung	35
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	38
4.2.3 Informationsbeschaffung	41
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	41
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	41
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	42
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	43
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	44
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	45
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	46
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	46
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	47
4.2.5.2.1 Patient:innencharakteristika	48
4.2.5.2.2 Patient:innenrelevante Endpunkte	49
4.2.5.2.3 Berichtszeiträume	63
4.2.5.2.4 Analysepopulationen	64
4.2.5.2.5 Auswertung der Endpunkte	64
4.2.5.3 Meta-Analysen	65
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	66
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	69
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	71
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	73
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	73
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	75
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	77
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	78
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	80

4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	97
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	98
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	98
4.3.1.3.1.1	Mortalität (Gesamtüberleben) - RCT	102
4.3.1.3.1.2	Ansprechen gemäß IMWG Kriterien – RCT.....	114
4.3.1.3.1.3	Progressionsfreies Überleben - RCT	130
4.3.1.3.1.4	Symptomatik - RCT.....	141
4.3.1.3.1.5	Gesundheitszustand - RCT	171
4.3.1.3.1.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität - RCT.....	181
4.3.1.3.1.7	Verträglichkeit - RCT	203
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	234
4.3.1.3.2.1	Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben).....	259
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalyse für den Endpunkt Ansprechen.....	261
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalyse für den Endpunkt Symptomatik	266
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitszustand.....	269
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	272
4.3.1.3.2.6	Subgruppenanalyse für den Endpunkt Verträglichkeit.....	280
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	294
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	294
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	294
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	294
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	295
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	295
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	295
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	298
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	298
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	298
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	298
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	299
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	300
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	300
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	301
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	301
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	302
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	302
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	302
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	303
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	303
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	304
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	304
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	305
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	305

4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	306
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	318
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	318
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	318
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	319
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	319
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	319
4.6	Referenzliste.....	320
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		329
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		333
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		335
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		336
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		343
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		369
Anhang 4-G : Weitere Analysen		388

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen auf Endpunktebene aus der Studie KarMMa-3	22
Tabelle 4-2: Definierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Bewertung von Studien zu Ide-Cel	39
Tabelle 4-3: Übersicht der patient:innenrelevanten Endpunkte für die Hauptanalysen in der Studie KarMMa-3	49
Tabelle 4-4: Zensierungsregeln der EMA und der FDA für den Endpunkt PFS	67
Tabelle 4-5: Im SAP präspezifizierten MID der Studie KarMMa-3.....	68
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie KarMMa-3 (Datenschnitt 28.04.2023)	85
Tabelle 4-14: Übersicht zur medianen Nachbeobachtungsdauer der Studie KarMMa-3 (Datenschnitt 28.04.2023).....	92
Tabelle 4-15: Übersicht zu Studienabbrüchen bis zum Datenschnitt (28.04.2023) der Studie KarMMa-3	95
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-18: Operationalisierung von OS in der Studie KarMMa-3	102
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt OS für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	104

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt OS, adjustiert für den Behandlungswechsel (2-Stage-Weibull-Modell) mit Rezensierung, für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	107
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt OS, adjustiert für den Behandlungswechsel (RPSFT-Modell) mit Rezensierung, für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	108
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt OS, adjustiert für den Behandlungswechsel (IPCW-Methode), für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)	109
Tabelle 4-24: Operationalisierung des Ansprechens in der Studie KarMMa-3	114
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt ORR für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	117
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt CRR für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	118
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt TTR für Patient:innen mit mindestens einem PR für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)	119
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt TTR für Patient:innen mit mindestens einem CR für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	120
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt DOR für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	121
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt MRD-Negativität für Patient:innen mit mindestens einem kompletten Ansprechen (\geq CR) für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	124
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt MRD-Negativität unabhängig vom Ansprechen für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	126
Tabelle 4-33: Operationalisierung von PFS in der Studie KarMMa-3	130
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt PFS für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	133
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt EFS für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	136
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt TTNT für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	138
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt PFS2 für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	139
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Symptomatik in der Studie KarMMa-3	141
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142

Tabelle 4-41: Rücklaufquoten für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 nach Erhebungszeitpunkt in der Studie KarMMa-3 (Datenschnitt: 28.04.2023)	143
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20 für die Studie KarMMa-3: Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Responseschwelle 10 Punkte) – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	147
Tabelle 4-43: Operationalisierung des Gesundheitszustandes in der Studie KarMMa-3	171
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	172
Tabelle 4-45: Rücklaufquoten für den Fragebogen EQ-5D VAS nach Erhebungszeitpunkt in der Studie KarMMa-3 (Datenschnitt: 28.04.2023)	173
Tabelle 4-46: Ergebnisse zum Gesundheitszustand gemessen anhand der VAS des Fragebogens EQ-5D für die Studie KarMMa-3: Zeit bis zur ersten Verschlechterung – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	176
Tabelle 4-47: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Studie KarMMa-3.....	181
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	182
Tabelle 4-49: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der Funktionsskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20, für die Studie KarMMa-3: Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Responseschwelle 10 Punkte) – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	184
Tabelle 4-50: Operationalisierung von Verträglichkeit in der Studie KarMMa-3.....	203
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	204
Tabelle 4-52: Ergebnisse zu Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden oder schweren (CTCAE Grad ≥ 3) UE nach NCI CTCAE Kriterien für die Studie KarMMa-3 – Behandelte Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	206
Tabelle 4-53: Ergebnisse zu Zeit bis zum Auftreten des ersten jeglichen UE unabhängig vom Schweregrad für die Studie KarMMa-3 – Behandelte Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	209
Tabelle 4-54: Ergebnisse zu UE jeglicher Art die zum Abbruch der Studie führen, für die Studie KarMMa-3 – Behandelte Population (Datenschnitt 28.04.2023)	211
Tabelle 4-55: Ergebnisse zu Zeit bis zum Auftreten des ersten UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patient:innen (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patient:innen) in einem Studienarm auftraten, für die Studie KarMMa-3 – Behandelte Population (Datenschnitt 28.04.2023)	215
Tabelle 4-56: Ergebnisse zu Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient:innen (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patient:innen) in einem Studienarm auftraten, für die Studie KarMMa-3 – Behandelte Population (Datenschnitt 28.04.2023).....	223

Tabelle 4-57: Ergebnisse zu Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient:innen (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patient:innen) in einem Studienarm auftraten, für die Studie KarMMa-3 – Behandelte Population (Datenschnitt 28.04.2023)	225
Tabelle 4-58: Ergebnisse zu Zeit bis zum Auftreten des ersten UESI (unabhängig vom Schweregrad) für die Studie KarMMa-3 – Behandelte Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	229
Tabelle 4-59: Ergebnisse zu Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden UESI für die Studie KarMMa-3 – Behandelte Population (Datenschnitt: 28.04.2023)	230
Tabelle 4-60: Ergebnisse zu Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UESI (CTCAE Grad ≥ 3) für die Studie KarMMa-3 – Behandelte Population (Datenschnitt: 28.04.2023) ..	231
Tabelle 4 -61 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	236
Tabelle 4-62: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS für die Studie KarMMa-3 und alle Effektmodifikatoren (Teil I) – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	239
Tabelle 4-63: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS für die Studie KarMMa-3 und alle Effektmodifikatoren (Teil II) – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	239
Tabelle 4-64: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Ansprechen für die Studie KarMMa-3 und alle Effektmodifikatoren (Teil I) – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	240
Tabelle 4-65: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Ansprechen für die Studie KarMMa-3 und alle Effektmodifikatoren (Teil II) – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	241
Tabelle 4-66: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Symptomatik für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Studie KarMMa-3 und alle Effektmodifikatoren (Teil I) – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)	242
Tabelle 4-67: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Symptomatik für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Studie KarMMa-3 und alle Effektmodifikatoren (Teil II) – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	243
Tabelle 4-68: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Studie KarMMa-3 und alle Effektmodifikatoren (Teil I) – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)	245
Tabelle 4-69: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Studie KarMMa-3 und alle Effektmodifikatoren (Teil II) – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	246
Tabelle 4-70: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Studie KarMMa-3 und alle Effektmodifikatoren (Teil I) – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	247
Tabelle 4-71: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die	

Studie KarMMa-3 und alle Effektmodifikatoren (Teil II) – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	248
Tabelle 4-72: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit für die Studie KarMMa-3 und alle Effektmodifikatoren (Teil I) – Behandelte Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	250
Tabelle 4-73: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit für die Studie KarMMa-3 und alle Effektmodifikatoren (Teil II) – Behandelte Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	251
Tabelle 4-74: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit nach SOC/PT für die Studie KarMMa-3 und alle Effektmodifikatoren (Teil I) – Behandelte Population (Datenschnitt: 28.04.2023)	252
Tabelle 4-75: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit nach SOC/PT für die Studie KarMMa-3 und alle Effektmodifikatoren (Teil II) – Behandelte Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	254
Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt OS für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	259
Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt ORR für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	261
Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt CR für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	263
Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu Symptomatik für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	266
Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu Gesundheitszustand für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	269
Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)	272
Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu UE (unabhängig vom Schweregrad) für die Studie KarMMa-3 – Behandelte Population (Datenschnitt 28.04.2023).....	280
Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) für die Studie KarMMa-3 - Behandelte Population (Datenschnitt 28.04.2023)	282
Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC/PT für die Studie KarMMa-3 - Behandelte Population (Datenschnitt 28.04.2023).....	283
Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu SUE nach SOC/PT für die Studie KarMMa-3 - Behandelte Population(Datenschnitt 28.04.2023)	288
Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC/PT für die Studie KarMMa-3 - Behandelte Population (Datenschnitt 28.04.2023).....	289
Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu UESI - Infektionen vom Grad ≥ 3 für die Studie KarMMa-3 - Behandelte Population (Datenschnitt 28.04.2023)	290

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu UESI - Neue bösartige Erkrankung (unabhängig vom Schweregrad) für die Studie KarMMa-3 - Behandelte Population (Datenschnitt 28.04.2023)	291
Tabelle 4-89: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	295
Tabelle 4-90: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	296
Tabelle 4-91: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	296
Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	297
Tabelle 4-93: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	297
Tabelle 4-94: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	299
Tabelle 4-95: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	300
Tabelle 4-96: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	300
Tabelle 4-97: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	301
Tabelle 4-98: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	303
Tabelle 4-99: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	303
Tabelle 4-100: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen auf Endpunktebene aus der Studie KarMMa-3	307
Tabelle 4-101: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	318
Tabelle 4-102 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KarMMa-3	344
Tabelle 4-103 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KarMMa-3	370

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Abbildung 2: Studienschema der Studie KarMMa-3, basierend auf dem Studienprotokoll (BMS 2021).....	93
Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve für das OS für die Studie KarMMa-3 (Datenschnitt: 28.04.2023).....	105
Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve für das OS – adjustiert für den Behandlungswechsel (2-Stage-Weibull-Modell) mit Rezensierung für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	111
Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve für das OS – adjustiert für den Behandlungswechsel (RPSFT-Modell) mit Rezensierung für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	112
Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve für das OS – adjustiert für den Behandlungswechsel (IPCW-Methode) für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023). 113	113
Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve für die DOR für Patient:innen, die mindestens ein PR erreicht haben, gemäß IRC-Bewertung nach IMWG Kriterien und EMA-Zensierungsregeln für die Studie KarMMa-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023) . 123	123
Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für das PFS, gemäß IRC-Bewertung nach IMWG Kriterien und EMA-Zensierungsregeln für die Studie KarMMa-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	135
Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve für das EFS, gemäß IRC-Bewertung nach IMWG Kriterien und EMA-Zensierungsregeln für die Studie KarMMa-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	137
Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomskala Fatigue des EORTC-QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte) für die Studie KarMMa-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)	150
Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomskala Schmerz des EORTC-QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte) für die Studie KarMMa-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)	151
Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC-QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte) für die Studie KarMMa-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)	152
Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomskala Dyspnoe des EORTC-QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte) für die Studie KarMMa-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)	153
Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC-QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte) für die Studie KarMMa-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	154

Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC-QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte) für die Studie KarMMa-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	155
Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomskala Obstipation des EORTC-QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte) für die Studie KarMMa-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)	156
Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomskala Diarrhö des EORTC-QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte) für die Studie KarMMa-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)	157
Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomskala Krankheitssymptome des EORTC-QLQ-MY20 (Responseschwelle 10 Punkte) für die Studie KarMMa-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)	158
Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomskala Nebenwirkungen des EORTC-QLQ-MY20 (Responseschwelle 10 Punkte) für die Studie KarMMa-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	159
Abbildung 20: Forest-Plot der Ergebnisse der mittleren Veränderungen auf den Skalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20 gegenüber Baseline für die Studie KarMMa-3 (cLDA Analyse; Treatment Policy Strategie) – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	160
Abbildung 21: Verlaufskurve der mittleren Veränderungen auf der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	161
Abbildung 22: Verlaufskurve der mittleren Veränderungen auf der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	162
Abbildung 23: Verlaufskurve der mittleren Veränderungen auf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	163
Abbildung 24: Verlaufskurve der mittleren Veränderungen auf der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	164
Abbildung 25: Verlaufskurve der mittleren Veränderungen auf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	165
Abbildung 26: Verlaufskurve der mittleren Veränderungen auf der Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	166
Abbildung 27: Verlaufskurve der mittleren Veränderungen auf der Symptomskala Obstipation des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	167
Abbildung 28: Verlaufskurve der mittleren Veränderungen auf der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	168

Abbildung 29: Verlaufskurve der mittleren Veränderungen auf der Symptomskala Krankheitssymptome des EORTC QLQ-MY20 gegenüber Baseline für die Studie KarMMA-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	169
Abbildung 30: Verlaufskurve der mittleren Veränderungen auf der Symptomskala Nebenwirkungen des EORTC QLQ-MY20 gegenüber Baseline für die Studie KarMMA-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	170
Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Skala Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS (Responseschwelle 15 Punkte) für die Studie KarMMA-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)	178
Abbildung 32: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Skala Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS (Responseschwelle 10 Punkte) für die Studie KarMMA-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)	179
Abbildung 33: Verlaufskurve der mittleren Veränderungen auf der VAS Skala des EQ-5D gegenüber Baseline für die Studie KarMMA-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	180
Abbildung 34: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Funktionsskala Allgemeiner Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte) für die Studie KarMMA-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	187
Abbildung 35: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Funktionsskala Physische Funktion des EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte) für die Studie KarMMA-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	188
Abbildung 36: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte) für die Studie KarMMA-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	189
Abbildung 37: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte) für die Studie KarMMA-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	190
Abbildung 38: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte) für die Studie KarMMA-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)	191
Abbildung 39: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte) für die Studie KarMMA-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)	192
Abbildung 40: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Funktionsskala Zukunftsperspektiven des EORTC QLQ-MY20 (Responseschwelle 10 Punkte) für die Studie KarMMA-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)	193
Abbildung 41: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-MY20 (Responseschwelle 10 Punkte) für die Studie KarMMA-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	194
Abbildung 42: Verlaufskurve der mittleren Veränderungen auf der Funktionsskala Allgemeiner Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline für die Studie KarMMA-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	195

Abbildung 43: Verlaufskurve der mittleren Veränderungen auf der Funktionsskala Physische Funktion des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)	196
Abbildung 44: Verlaufskurve der mittleren Veränderungen auf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)	197
Abbildung 45: Verlaufskurve der mittleren Veränderungen auf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)	198
Abbildung 46: Verlaufskurve der mittleren Veränderungen auf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline für die Studie KarMMa- 3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)	199
Abbildung 47: Verlaufskurve der mittleren Veränderungen auf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)	200
Abbildung 48: Verlaufskurve der mittleren Veränderungen auf der Funktionsskala Zukunftsperspektiven des EORTC QLQ-MY20 gegenüber Baseline für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)	201
Abbildung 49: Verlaufskurve der mittleren Veränderungen auf der Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-MY20 gegenüber Baseline für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)	202
Abbildung 50: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE für die Studie KarMMa-3: behandelte Population (Datenschnitt: 28.04.2023)	207
Abbildung 51: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) für die Studie KarMMa-3: behandelte Population (Datenschnitt: 28.04.2023)	208
Abbildung 52: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE (unabhängig vom Schweregrad) für die Studie KarMMa-3: behandelte Population (Datenschnitt: 28.04.2023)	210
Abbildung 53: Flow-Chart der Studie KarMMa-3 zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 28.04.2023	368

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
autoSZT	Autologe Stammzelltransplantation
AWG	Anwendungsgebiet
BMI	Body Mass Index
BOR	Bestes Ansprechen (Best Overall Response)
CAR	Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor)
CD	Cluster of Differentiation
cLDA	constrained Longitudinal Data Analysis
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus-Erkrankung 2019 (Coronavirus Disease 2019)
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CRR	Komplette Ansprechrate (Complete Response Rate)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
DPd	Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason
DS	Datenschnitt
DSMB	Data Safety Monitoring Board
DVd	Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason
EbM	Evidenzbasierte Medizin
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EFS	Ereignisfreies Überleben (Event-free Survival)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EMP	Extramedulläres Plasmozytom
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30
EORTC QLQ-MY20	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20
EPd	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason

Abkürzung	Bedeutung
EQ-5D VAS	EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GHS/QoL	Global Health Scale/Quality of Life
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HLGT	Gruppenbezeichnung der hohen Ebene (High Level Group Term)
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life)
i.v.	Intravenös
ICH	International Council for Harmonization
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
Ide-Cel	Idecabtagen vicleucel
IMiD®	Immunmodulator
IMWG	International Myeloma Working Group
IPCW	Inverse Probability of Censoring Weighting
IRC	Independent Response Committee
IRd	Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason
IRT	Interactive Response Technology
ISS	International Staging System
ITT	Intention-to-Treat
Kd	Carfilzomib + Dexamethason
KI	Konfidenzintervall
LDC	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy)
LDH	Lactatdehydrogenase
LS	Least Square
LTFU	Langzeit-Nachbeobachtung (Long-term Follow-up)
MAS	Makrophagen-Aktivierungssyndrom (Macrophage Activation Syndrome)
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities

Abkürzung	Bedeutung
MID	Klinisch relevanter Unterschied (Minimal Important Difference)
Min	Minimum
M-Protein	Monoklonales Paraprotein
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
N	Gesamtanzahl der Patient:innen
n	Anteil der Patient:innen
n.b.	Nicht berechenbar
n.d.	Nicht durchgeführt
n.v.	Nicht verfügbar
n.z.	Nicht zutreffend
NCI	National Cancer Institute
NCT	Number of Clinical Trials
NGS	Next Generation Sequencing
OR	Odds Ratio
ORR	Gesamtansprechrage (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
p.o.	Peroral
PBMC	Mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (Peripheral Blood Mononuclear Cells)
PD	Krankheitsprogression (Progressive Disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
PFS2	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival) bis zur zweiten objektiven Progression oder Tod
PI	Proteasominhibitor
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patient-Reported Outcome
PT	Preferred Terms (Preferred Term)
pU	Pharmazeutisches Unternehmen
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Rate Difference
RPSFT	Rank Preserving Structural Failure Time
RR	Relatives Risiko (Risk Ratio)

Abkürzung	Bedeutung
RRMM	Rezidiertes und/oder refraktäres Multiples Myelom
s.c.	Subkutan
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
sCR	Stringentes komplettes Ansprechen (Stringent Complete Response)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class (System Organ Class)
SPM	Sekundärer Primärtumor (Second Primary Malignancies)
STD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TTNT	Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie (Time-to-Next-Treatment)
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (Time-to-Response)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
VGPR	Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Idecabtagen vicleucel (Ide-Cel), ausgewiesen als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (ein sogenanntes „Orphan Drug“), war bereits im Januar 2022 Gegenstand eines Bewertungsverfahrens nach den Maßgaben des § 12, 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) für das Anwendungsgebiet (AWG) des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators (IMiD[®]), eines Proteasominhibitors (PI), und eines Anti-Cluster of Differentiation (CD38)-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze erfolgt eine erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V. Der G-BA hat mit Schreiben vom 28.11.2023 darüber informiert, dass der Umsatz mit Idecabtagen vicleucel (Abecma[®]) zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) einen Betrag von 30 Millionen Euro überschritten hat. Maßgeblicher Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V war damit der 01.03.2024. Ein entsprechendes Nutzenbewertungsdossier wurde fristgerecht eingereicht.

Am 19.03.2024 erfolgte die Zulassung der Indikationserweiterung von Ide-Cel auf das neue AWG des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (BMS 2024). Der Status als Orphan Drug konnte dabei erhalten und die bedingte Zulassung in eine volle Zulassung überführt werden. Das neue AWG deckt die Patient:innenpopulation ab der vierten Therapielinie aus dem ersten Nutzenbewertungsverfahren vollständig ab.

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist die Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Ide-Cel im neuen AWG gegenüber der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) ab der dritten Therapielinie.

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin *oder*
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason *oder*
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason *oder*
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason *oder*
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason *oder*
- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason *oder*

- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason *oder*
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason *oder*
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason *oder*
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason *oder*
- Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason *oder*
- Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason

Datenquellen

Zur Beantwortung der obigen Fragestellung wurden die Ergebnisse der multizentrischen, randomisierten, offenen Phase III-Studie KarMMa-3 herangezogen, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Ide-Cel im Vergleich zu konventionellen Myelom-Therapien untersucht wird. Die Studie KarMMa-3 umfasst im Vergleichsarm (konventioneller Behandlungsarm B) nachfolgende Therapieoptionen:

- Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (DPd)
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (DVd)
- Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (IRd)
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Kd)
- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (EPd)

Die Zuteilung erfolgte in Abhängigkeit von der zuletzt erhaltenen Myelom-Therapie der Patient:innen durch das prüfende Fachpersonal.

Die im konventionellen Vergleichsarm (Behandlungsarm B) der Studie KarMMa-3 enthaltenen Therapien decken somit die vom G-BA benannte zVT ab. Zusätzlich ist im Behandlungsarm B die Therapiekombination Ixazomib mit Lenalidomid und Dexamethason enthalten.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Um geeignete Studien zur Beantwortung der oben dargestellten Fragestellung zu identifizieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen entsprechend des AWG von Ide-Cel definiert. Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien ist in Abschnitt 4.2.2 dargestellt. Um relevante Studien für die Nutzenbewertung zu identifizieren, erfolgte eine systematische Literaturrecherche für Ide-Cel in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE and Epub Ahead of Print „In Process & Other Non-Indexed Citations“ und EBM Reviews – „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ über

die Suchoberfläche Ovid. Die Suchstrategien wurden jeweils an die einzelnen Datenbanken angepasst. In den Datenbanken EMBASE und MEDLINE erfolgte eine Einschränkung der Suchen auf randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) mit dem validierten Filter nach Wong, für die Suche in der Cochrane-Datenbank war dies nicht notwendig, da diese bereits auf RCT beschränkt ist (Wong 2006).

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

Die Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien zu Ide-Cel erfolgte auf Studien- und Endpunktebene.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens erfolgte unter Berücksichtigung patient:innenrelevanter Endpunkte im AWG des Multiplen Myeloms. Diese umfassen die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Eine Beurteilung der Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene erfolgte gemäß den Vorgaben aus den Bewertungsbögen in Anhang 4-E.

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen RCT KarMMA-3 wurden anhand der Vorgaben des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements beschrieben. Die primären Informationsquellen waren das Studienprotokoll sowie der statistische Analysenplan (Statistical Analysis Plan, SAP) und der klinische Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) zur Studie. Zudem wurde der Patient:innenfluss gemäß dem CONSORT-Flow-Chart dargestellt. Die Darstellung erfolgt in Anhang 4-D.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für die Beurteilung des Zusatznutzens sowie die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ide-Cel wurde die randomisierte, kontrollierte Studie KarMMA-3 herangezogen. Die Studie KarMMA-3 entspricht nach VerFO des G-BA 5. Kapitel, § 5 Abs. 6 der Evidenzstufe Ib und damit der höchsten Evidenzstufe für eine klinische Studie.

Die Patient:innenrelevanz, Validität und Operationalisierung der Endpunkte sind ausführlich unter Abschnitt 4.2.5.2 dargestellt. Insgesamt sind die Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens, unter Berücksichtigung der Evidenzstufe, der Anzahl der herangezogenen Studien, der Studienqualität und der Validität der Endpunkte als **Hinweis** einzustufen.

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ide-Cel gegenüber den konventionellen Myelom-Therapien aus Behandlungsarm B und das abgeleitete Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen auf Endpunktebene aus der Studie KarMMa-3

Nutzenkategorie	Ide-Cel vs. Vergleichstherapien		Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	
Endpunkt RCT			
Mortalität			
Gesamtüberleben^a (ITT-Analyse)	HR = 1,012 [0,731; 1,400]	0,5287	nicht belegt
Gesamtüberleben (2-Stage-Weibull-Modell)	HR = 0,685 [0,446; 1,091]	0,0292	
Gesamtüberleben (RPSFT-Modell)	HR = 0,870 [0,581; 1,878]	0,2032	
Gesamtüberleben (IPCW-Methode)	HR = 0,745 [0,509; 1,215]	0,071	
Morbidität			
Gesamtansprechrates (ORR)^a	RR = 1,670 [1,352; 2,063]	<0,0001	erheblich
Komplettes Ansprechen^a	RR = 8,007 [3,887; 16,495]	<0,0001	
MRD Negativität^{a, b} Sensitivitätslevel 10⁻⁴	RR = 21,260 [7,024; 64,349]	<0,0001	
MRD Negativität^{a, b} Sensitivitätslevel 10⁻⁵	RR = 27,782 [7,220; 106,911]	<0,0001	
MRD Negativität^{a, b} Sensitivitätslevel 10⁻⁶	n.b. ^d	<0,0001	
<i>Progressionsfreies Überleben</i>			
PFS^a	HR = 0,512 [0,404; 0,649]	<0,0001	erheblich
<i>Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Responsekriterium 10 Punkte)^a</i>			
Fatigue	HR = 0,84 [0,62; 1,14]	0,260	gering
	Hedges' g = -0,479 [-0,694; -0,265]	<0,001 ^e	
Schmerz	HR = 0,80 [0,59; 1,07]	0,137	nicht belegt
	Hedges' g = -0,403 [-0,617; -0,189]	<0,001 ^e	
Übelkeit und Erbrechen	HR = 1,86 [1,31; 2,62]	<0,001	geringerer
	Hedges' g = -0,274 [-0,487; -0,061]	0,011 ^e	
Dyspnoe	HR = 0,54 [0,39; 0,76]	<0,001	beträchtlich
	Hedges' g = -0,565 [-0,781; -0,349]	<0,001 ^e	

Nutzenkategorie	Ide-Cel vs. Vergleichstherapien		Ausmaß des Zusatznutzens
Endpunkt RCT	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	
Schlaflosigkeit	HR = 0,64 [0,46; 0,90]	0,010	gering
	Hedges' g = -0,431 [-0,646; -0,217]	<0,001 ^e	
Appetitlosigkeit	HR = 1,62 [1,14; 2,28]	0,006	geringerer
	Hedges' g = -0,203 [-0,415; 0,010]	0,060 ^e	
Obstipation	HR = 0,80 [0,56; 1,14]	0,212	gering
	Hedges' g = -0,419 [-0,634; -0,205]	<0,001 ^e	
Diarrhö	HR = 0,88 [0,62; 1,26]	0,496	nicht belegt
	Hedges' g = -0,171 [-0,384; 0,041]	0,113 ^e	
<i>Symptomatik gemäß EORTC QLQ-MY20 Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Responsekriterium 10 Punkte)^a</i>			
Krankheitssymptome	HR = 0,67 [0,49; 0,92]	0,015	gering
	Hedges' g = -0,336 [-0,550; -0,123]	0,002 ^e	
Nebenwirkungen	HR = 0,66 [0,47; 0,92]	0,016	beträchtlich
	Hedges' g = -0,711 [-0,929; -0,493]	<0,001 ^e	
<i>Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Responsekriterium 15 Punkte)^a</i>			
EQ-5D VAS	HR = 0,74 [0,51; 1,08]	0,118	gering
	Hedges' g = 0,652 [0,434; 0,870]	<0,001 ^e	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Responsekriterium 10 Punkte)^a</i>			
Allgemeiner Gesundheitszustand	HR = 0,80 [0,58; 1,10]	0,172	gering
	Hedges' g = 0,540 [0,324; 0,755]	<0,001 ^e	
Physische Funktion	HR = 0,70 [0,50; 0,97]	0,030	gering
	Hedges' g = 0,370 [0,156; 0,583]	0,001 ^e	
Rollenfunktion	HR = 0,99 [0,72; 1,36]	0,959	nicht belegt
	Hedges' g = 0,286 [0,073; 0,499]	0,008 ^e	
Kognitive Funktion	HR = 0,59 [0,43; 0,81]	0,001	beträchtlich
	Hedges' g = 0,479 [0,265; 0,694]	<0,001 ^e	

Nutzenkategorie	Ide-Cel vs. Vergleichstherapien		Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	
Endpunkt RCT			
Emotionale Funktion	HR = 0,71 [0,49; 1,03]	0,071	nicht belegt
	Hedges' g = 0,367 [0,154; 0,581]	0,001 ^e	
Soziale Funktion	HR = 1,05 [0,77; 1,43]	0,767	nicht belegt
	Hedges' g = 0,393 [0,180; 0,607]	<0,001 ^e	
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20, Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Responsekriterium 10 Punkte)^a</i>			
Zukunftsperspektiven	HR = 0,64 [0,46; 0,89]	0,009	beträchtlich
	Hedges' g = 0,599 [0,382; 0,815]	<0,001 ^e	
Körperbild	HR = 0,70 [0,49; 1,01]	0,055	nicht belegt
	Hedges' g = 0,380 [0,166; 0,593]	<0,001 ^e	
Verträglichkeit			
Jegliche UE^c	HR = 0,80 [0,63; 1,00]	0,0470	signifikanter Vorteil, nicht bewertungsrelevant
Jegliche SUE^c	HR = 0,94 [0,71; 1,25]	0,6830	nicht belegt
Jegliche schwere UE (CTCAE ≥ 3)^c	HR = 1,37 [1,09; 1,73]	0,0071	geringerer
<p>a: Die Auswertung der Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte auf Grundlage der ITT-Population der Studie KarMMa-3.</p> <p>b: MRD-Negativität unabhängig vom Ansprechen</p> <p>c: Die Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit erfolgte auf Grundlage der behandelten Population der Studie KarMMa-3.</p> <p>d: Risk Ratio nicht berechenbar, da im konventionellen Behandlungsarm B keine MRD-Negativität beobachtet wurde.</p> <p>e: Constrained Longitudinal Data Analysis</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IPCW: Inverse Probability of Treatment Weighting; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n.b.: nicht berechenbar; ORR: Gesamtansprechrage (Overall Response Rate); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival); PRO: Patient-Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RR: Relatives Risiko; RPSFT: Rank Preserving Structural Failure Time; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis;</p>			

Mortalität

In der Intention-to-Treat (ITT)-Analyse für das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 1,012; 95 %-KI: [0,731; 1,400]; $p = 0,5287$). Bis zum Datenschnitt verstarben in der ITT-Population der Studie KarMMa-3 41,7 % der Patient:innen im Ide-Cel Behandlungsarm und 56,1 % im konventionellen Behandlungsarm. Die mediane Überlebenszeit betrug unter Ide-Cel 41,4 Monate und im konventionellen Behandlungsarm 37,9 Monate (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

In der Studie KarMMa-3 bestand für Patient:innen im konventionellen Behandlungsarm nach Auftreten einer Krankheitsprogression die Möglichkeit eines Wechsels auf eine Behandlung mit Ide-Cel. Diesen Behandlungswechsel erhielten 74 von 132 Patient:innen (56 %) und er fand im Median 8,1 Monate nach Randomisierung statt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Aufgrund dieses hohen Anteils an Behandlungswechsler:innen ist die Hauptanalyse basierend auf der ITT-Population für den Endpunkt OS zugunsten des konventionellen Behandlungsarms verzerrt. Um den Verzerrungseffekt des möglichen Behandlungswechsels zu berücksichtigen, wurden im Studienprotokoll Sensitivitätsanalysen mittels 2-Stage-Weibull-Modell und Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT)-Modell präspezifiziert. Darüber hinaus wurde die von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) im Zulassungsverfahren zusätzlich geforderte Inverse Probability of Censoring Weighting (IPCW)-Methode angewandt.

Über alle präspezifizierten und zusätzlichen Sensitivitätsanalysen hinweg zeigte sich nach Adjustierung für den Behandlungswechsel nach Krankheitsprogression aus dem konventionellen Behandlungsarm in den Ide-Cel Behandlungsarm ein konsistenter Trend für einen Überlebensvorteil zugunsten von Ide-Cel gegenüber dem konventionellen Behandlungsarm. Die Ergebnisse zeigten nach Adjustierung mittels 2-Stage-Weibull-Modell einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Ide-Cel (HR = 0,685; 95 %-KI: [0,446; 1,091]; $p = 0,0292$), mit einer medianen Überlebenszeit von 41,4 Monaten im Ide-Cel Behandlungsarm. Die mediane Überlebenszeit konnte für den konventionellen Behandlungsarm nicht berechnet werden. Ein statistisch nicht signifikanter Trend zugunsten von Ide-Cel, zeigte sich für die Adjustierung mittels RPSFT-Modell (HR = 0,870; 95 %-KI: [0,581; 1,878]; $p = 0,2032$) und die IPCW-Methode (HR = 0,745; 95 %-KI: [0,509; 1,215]; $p = 0,071$). Nach Adjustierung mittels RPSFT-Modell, lag die mediane Überlebenszeit bei 41,4 Monaten im Ide-Cel Behandlungsarm gegenüber 27,6 Monaten im konventionellen Behandlungsarm (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

Aufgrund der Verzerrung der Ergebnisse durch die Möglichkeit eines Behandlungswechsels, kann basierend auf der ITT-Analyse keine verlässliche Aussage über den Zusatznutzen von Ide-Cel beim Gesamtüberleben getroffen werden. Die adjustierten Sensitivitätsanalysen zeigten jedoch einen über die verschiedenen Verfahren hinweg konsistenten Trend für einen Überlebensvorteil zugunsten von Ide-Cel gegenüber den Vergleichstherapien im konventionellen Behandlungsarm. Der Einfluss verzerrender Faktoren auf das OS, wie beispielsweise die Möglichkeit eines Behandlungswechsels sowie die Möglichkeit einer

suboptimalen Myelom-Brückentherapie für Hochrisiko-Patient:innen im Ide-Cel Behandlungsarm, wurden bereits im Zulassungsverfahren mit der EMA diskutiert und entsprechend in der Fachinformation berücksichtigt.

Zusammenfassend wird auf Basis der KarMMA-3 Studiendaten zum OS ein Zusatznutzen als **nicht belegt** angesehen.

Morbidität

In der Studie KarMMA-3 wurde die Morbidität anhand der Endpunkte zum Ansprechen, des PFS, der Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen der Fragebögen European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30 (EORTC QLQ-C30) und European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20 (EORTC QLQ-MY20) sowie des Gesundheitszustandes gemessen anhand der EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS) erhoben.

Ansprechen

In der Studie KarMMA-3 zeigte sich für das Ansprechen in Form der Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR) ein statistisch signifikanter Vorteil für Ide-Cel (RR = 1,670; 95 %-KI: [1,352; 2,063]; $p < 0,0001$), die ORR lag im Ide-Cel Behandlungsarm bei 71,3 % sowie bei 42,4 % im konventionellen Behandlungsarm. Für die tiefe Remission in Form der kompletten Ansprechrates (Complete Response Rate, CRR) stellte sich dieser statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Ide-Cel deutlich ausgeprägt dar (RR = 8,007; 95 %-KI: [3,887; 16,495]; $p < 0,0001$). Insgesamt zeigten 43,7 % der Patient:innen aus dem Ide-Cel Behandlungsarm und 5,3 % aus dem konventionellen Behandlungsarm mindestens ein komplettes Ansprechen (Complete Response, CR). Für den Endpunkt Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD)-Negativität, unabhängig vom Ansprechen, zeigten sich konsistent über alle Sensitivitätslevel hinweg ebenfalls statistisch signifikante Vorteile für Ide-Cel. So erreichten bei einem Sensitivitätslevel von 10^{-5} kernhaltigen Zellen 43,7 % der ITT-Population unter Ide-Cel und 1,7 % im konventionellen Behandlungsarm eine MRD-Negativität (RR = 27,782; 95 %-KI: [7,220; 106,911]; $p < 0,0001$), bei einem Sensitivitätslevel von 10^{-4} kernhaltigen Zellen 49,6 % bzw. 2,3 % (RR = 21,260; 95 %-KI: [7,024; 64,349]; $p < 0,0001$) und bei einem Sensitivitätslevel von 10^{-6} kernhaltigen Zellen 28,0 % bzw. 0 %. Diese statistisch signifikanten Vorteile für Ide-Cel zeigten sich für den Endpunkt MRD-Negativität, für Patient:innen mit mindestens einem CR, ebenfalls konsistent über alle Sensitivitätslevel hinweg (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2).

Die Effektschätzer weisen für das Ansprechen, insbesondere für das CR und die MRD-Negativität somit eine Größenordnung auf, die einen erheblich positiven Effekt von Ide-Cel belegen. Das Erreichen eines Ansprechens durch die Therapie ist besonders im vorliegenden AWG bei dreifach-exponierten und therapierefraktären Patient:innen mit hohem therapeutischen Bedarf als wichtiger Therapieerfolg zu bewerten. Zusätzlich ist das Erreichen von tiefen Remissionen bei einem Großteil der therapierefraktären und bereits progredienten Patient:innen ein bedeutender Aspekt der Behandlung und kann die Symptomatik der

Patient:innen entsprechend langanhaltend verbessern. Darüber hinaus ist insbesondere das Erreichen eines CR in Kombination mit einer MRD-Negativität mit einer Verbesserung der klinischen Prognose, des OS und des progressionsfreien Überlebens (Progression-free Survival, PFS) assoziiert.

Zusammenfassend wird auf Basis der Daten zum Ansprechen basierend auf der Gesamtansprechrage, der kompletten Ansprechrage und der MRD-Negativität ein Zusatznutzen von Ide-Cel im Vergleich zum konventionellen Behandlungsarm mit **erheblichem** Ausmaß abgeleitet.

Progressionsfreies Überleben

In der Studie KarMMa-3 zeigte sich für das PFS ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil für Ide-Cel, der aufgrund der Größenordnung als erheblich eingestuft werden kann (HR = 0,512; 95 %-KI: [0,404; 0,649]; $p < 0,0001$). Das Risiko einer Krankheitsprogression oder Tod verringerte sich für die Patient:innen unter Ide-Cel somit um 48,8 %. Im Median zeigten die Patient:innen im Ide-Cel Behandlungsarm dabei ein PFS von 12,9 Monaten (95 %-KI: [11,30; 15,70]), während dieses für den konventionellen Behandlungsarm lediglich bei 4,8 Monaten (95 %-KI: [3,71; 5,91]) lag (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3).

Diese deutliche, statistisch signifikante Verlängerung des PFS unter Ide-Cel kann bei dreifach-exponierten Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom als das Erreichen eines der wichtigsten Therapieziele bewertet werden.

Zusammenfassend wird auf Basis der Daten zum PFS daher ein Zusatznutzen von Ide-Cel im Vergleich zum konventionellen Behandlungsarm mit **erheblichem** Ausmaß abgeleitet.

Symptomatik

In der Studie KarMMa-3 wurden zur Messung der Symptomatik die Symptomskalen der von den Patient:innen selbstberichteten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 verwendet. Bei beiden Fragebögen wurde das Responsekriterium von 10 Punkten als eine klinisch relevante Verschlechterung eingestuft.

Die Rücklaufquoten für beide EORTC-Fragebögen zur Messung der Symptomatik waren hinreichend hoch, sodass aussagekräftige und valide Rückschlüsse auf den Einfluss der Therapie mit Ide-Cel auf die Symptomatik der Patient:innen möglich sind (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4).

Basierend auf dem EORTC QLQ-C30 zeigen die Responderanalysen der Symptomatik für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung, im Vergleich zur Baseline-Messung, einen statistisch signifikanten Vorteil für Ide-Cel für die Subskalen Dyspnoe (HR = 0,54; 95 %-KI: [0,39; 0,76]; $p < 0,001$) und Schlaflosigkeit (HR = 0,64; 95 %-KI: [0,46; 0,90]; $p = 0,010$). Dieser positive Effekt zeigte sich ebenfalls für die Subskalen Krankheitssymptome (HR = 0,67; 95 %-KI: [0,49; 0,92]; $p = 0,015$) und Nebenwirkungen (HR = 0,66; 95 %-KI: [0,47; 0,92]; $p = 0,016$) des EORTC QLQ-MY20.

Für die Subskalen Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Nebenwirkungen wird dieser statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteil für Ide-Cel durch die longitudinale Auswertung der Veränderungen im Studienverlauf mittels der Messung durch Hedges' g bestätigt (siehe Tabelle 4-1 und Abschnitt 4.3.1.3.1.4).

Für die Subskalen Übelkeit und Erbrechen (HR = 1,86; 95 %-KI: [1,31; 2,62]; $p < 0,001$) und Appetitlosigkeit (HR = 1,62; 95 %-KI: [1,14; 2,28]; $p = 0,006$) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Ide-Cel.

Für die Subskalen des EORTC QLQ-C30 (Fatigue, Schmerz, Obstipation, Diarrhö) zeigten sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung numerische Vorteile für Ide-Cel. Die Betrachtung der Veränderungen im Studienverlauf zeigte einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil bei den Subskalen Fatigue und Obstipation, gemessen anhand von Hedges' g (siehe Tabelle 4-1 und Abschnitt 4.3.1.3.1.4).

In der Responderanalyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik zeigte sich somit in vier Subskalen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Krankheitssymptome und Nebenwirkungen) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ide-Cel. Bei zusätzlicher Betrachtung der mittleren Veränderung über den Studienverlauf ergibt sich in zwei weiteren Subskalen (Fatigue und Obstipation) der EORTC-Fragebögen ein statistisch signifikanter und gemessen anhand von Hedges' g klinisch relevanter Vorteil von Ide-Cel gegenüber dem konventionellen Behandlungsarm.

Zusammenfassend wird auf Basis der Daten für die Symptomatik gemessen anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 daher ein Zusatznutzen von Ide-Cel im Vergleich zum konventionellen Behandlungsarm mit **geringem** Ausmaß abgeleitet.

Gesundheitszustand

In der Studie KarMMA-3 wurden zur Messung des Gesundheitszustandes die von den Patient:innen selbstberichtete Visuelle Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D verwendet. Für den Fragebogen wurde ein Responsekriterium von 15 Punkten als eine klinisch relevante Verschlechterung eingestuft.

Die Rücklaufquoten für beide EORTC-Fragebögen zur Messung der Symptomatik waren hinreichend hoch, sodass aussagekräftige und valide Rückschlüsse auf den Einfluss der Therapie mit Ide-Cel auf die Symptomatik der Patient:innen möglich sind (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5).

Basierend auf dem EQ-5D VAS zeigte die Responderanalyse (Responsekriterium 15 Punkte) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung im Gesundheitszustand, keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 0,74; 95 %-KI: [0,51; 1,08]; $p = 0,118$). Die Sensitivitätsanalyse unter Verwendung des Responsekriteriums von 10 Punkten für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung zeigte demgegenüber einen statistisch signifikanten Vorteil für Ide-Cel (HR = 0,54; 95 %-KI: [0,39; 0,74]; $p < 0,001$). Einen signifikanten und

bemessen am Hedges'g relevanten Unterschied zugunsten von Ide-Cel zeigt zudem auch die mittlere Veränderung im Studienverlauf (siehe Tabelle 4-1 und Abschnitt 4.3.1.3.1.5).

Zusammenfassend wird auf Basis der Daten für den Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS ein Zusatznutzen von Ide-Cel gegenüber dem konventionellen Behandlungsarm mit **geringem** Ausmaß abgeleitet.

In der Gesamtschau zeigte sich für die Endpunktkategorie Morbidität für die Patient:innen im Ide-Cel Behandlungsarm eine deutliche Verbesserung und somit ein patient:innenrelevanter Therapieerfolg in den Endpunkten:

- Ansprechen, basierend auf einem statistisch signifikant verbesserten Gesamtansprechen insbesondere in Form des kompletten Ansprechens sowie in tiefen Remissionen mit einer statistisch signifikanten Verbesserung der MRD-Negativität in allen Sensitivitätsleveln
- PFS, mit einem signifikant verlängerten PFS und somit einer klinisch relevanten Verzögerung der Zeit bis zur Krankheitsprogression,
- Symptomatik, in Form von statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteilen in sechs von zehn Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und -MY20
- Gesundheitszustand, in Form eines statistisch signifikanten Vorteils in der EQ-5D VAS im Studienverlauf.

Zusammenfassend wird für die Nutzenkategorie Morbidität auf Basis der Endpunkte zum Ansprechen, des PFS, der Symptomatik gemessen anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 sowie des Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS daher ein Zusatznutzen von Ide-Cel im Vergleich zum konventionellen Behandlungsarm mit **beträchtlichem** Ausmaß abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie KarMMA-3 wurden zur Messung der Lebensqualität die Funktionsskalen der von den Patient:innen selbstberichteten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 verwendet. Bei beiden Fragebögen wurde das Responsekriterium von 10 Punkten als eine klinisch relevante Verschlechterung eingestuft.

Die Rücklaufquoten für beide EORTC-Fragebögen zur Messung der Symptomatik waren hinreichend hoch, sodass aussagekräftige und valide Rückschlüsse auf den Einfluss der Therapie mit Ide-Cel auf die Symptomatik der Patient:innen möglich sind (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4).

Basierend auf dem EORTC QLQ-C30 zeigten die Responderanalysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung im Vergleich zur Baseline-Messung einen statistisch signifikanten Vorteil für Ide-Cel für die Subskalen Physische Funktion (HR = 0,70; 95 %-KI: [0,50; 0,97]; p = 0,030) und Kognitive Funktion

(HR = 0,59; 95 %-KI: [0,43; 0,81]; p = 0,001). Dieser positive Effekt zeigte sich ebenfalls für die Subskala Zukunftsperspektiven des EORTC QLQ-MY20 (HR = 0,64; 95 %-KI: [0,46; 0,89]; p = 0,009).

Für die Subskalen Kognitive Funktion und Zukunftsperspektiven wird dieser statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteil für Ide-Cel durch die longitudinale Auswertung der Veränderungen im Studienverlauf mittels der Messung durch Hedges' g bestätigt.

Für die weiteren Subskalen des EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion) sowie des EORTC QLQ-MY20 (Körperbild) zeigten sich in den Responderanalysen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Betrachtung der Veränderungen im Studienverlauf zeigte einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil bei der Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand (siehe Tabelle 4-1 und Abschnitt 4.3.1.3.1.6).

Zusammenfassend zeigte die Responderanalyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in drei Subskalen (Physische Funktion, Kognitive Funktion und Zukunftsperspektiven) und die mittlere Veränderung im Studienverlauf gemessen nach Hedges' g in zusätzlich einer Subskala (Allgemeiner Gesundheitszustand) der EORTC-Fragebögen ein statistisch signifikanter Vorteil für Ide-Cel gegenüber dem konventionellen Behandlungsarm.

In der Gesamtschau wird auf Basis der Daten für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 daher ein Zusatznutzen von Ide-Cel im Vergleich zum konventionellen Behandlungsarm mit **beträchtlichem** Ausmaß abgeleitet.

Verträglichkeit

Für die Verträglichkeit zeigte sich in der Studie KarMMa-3 für jegliche unerwünschten Ereignisse (UE) aller Grade ein statistisch signifikanter Vorteil für Ide-Cel (HR = 0,80; 95 %-KI: [0,63; 1,00]; p = 0,0470).

Für jegliche schwere UE vom Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥ 3 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Ide-Cel (HR = 1,37; 95 %-KI: [1,09; 1,73]; p = 0,0071). Das erste schwere UE trat unter Ide-Cel im Median nach 1,5 Monaten und im konventionellen Behandlungsarm nach 1,4 Monaten auf, diese traten bei 94,8 % der Patient:innen unter Ide-Cel und 95,2 % im Behandlungsarm B auf.

Für jegliche schwerwiegende unerwünschten Ereignissen (SUE) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein SUE trat unter Ide-Cel im Median nach 10,6 Monaten und im konventionellen Behandlungsarm nach 9,4 Monaten auf (siehe Tabelle 4-1 und Abschnitt 4.3.1.3.1.7).

Auf Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) / Bevorzugter Begriff (Preferred Term, PT)-Ebene traten einzelne UE häufiger unter Ide-Cel (z.B. Zytokin-Freisetzungssyndrom, (Cytokine Release Syndrome, CRS)) und andere häufiger im konventionellen Behandlungsarm auf. Dies ist größtenteils im Einklang mit den unterschiedlichen Wirkmechanismen der verwendeten Therapieregime und spiegelt deren spezifische Nebenwirkungsspektren, für Ide-Cel insbesondere die Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor, CAR)-T-Zelltherapie spezifischen UE, wider.

Bei schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) zeigte sich für die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ide-Cel. Demgegenüber steht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ide-Cel für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und die zugehörigen PT Neutropenie und Anämie, der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen mit dem zugehörigen PT Hypophosphatämie, sowie der SOC Erkrankungen des Immunsystems mit dem zugehörigen PT Zytokin-Freisetzungssyndrom (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.7).

Für SUE zeigte sich auf SOC/PT-Ebene für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ide-Cel. Demgegenüber steht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ide-Cel für die SOC Erkrankungen des Immunsystems mit der zugehörigen PT Zytokin-Freisetzungssyndrom (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.7).

Bei den präspezifizierten unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (UESI), die unter einer CAR-T-Zelltherapie zu erwarten sind, aber überwiegend gut behandelt werden können, zeigte die Neurologische Toxizität (CTCAE Grad ≥ 3) und das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CTCAE Grad ≥ 3) statistisch signifikante Unterschiede. Alle weiteren UESI, insbesondere sekundäre Primärtumore (Second Primary Malignancies, SPM), traten in beiden Behandlungsarmen in einem vergleichbar geringen Ausmaß auf (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.7).

In der Gesamtschau zeigte sich für Ide-Cel somit ein für eine CAR-T-Zelltherapie erwartbares, bekanntes und handhabbares Sicherheitsprofil ohne neue Sicherheitssignale. Bezüglich des Eintretens spezifischer UE zeigten sich im Vergleich Vorteile und Nachteile sowohl für den Behandlungsarm mit Ide-Cel als auch für den konventionellen Behandlungsarm. In Bezug auf die Gesamtraten zum Auftreten eines UE ergaben sich für jegliche UE ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ide-Cel gegenüber dem konventionellen Behandlungsarm, für SUE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen und für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ide-Cel, welcher jedoch vorwiegend auf CAR-T-Zelltherapie assoziierten Nebenwirkungen beruht wie z.B. dem Zytokin-Freisetzungssyndrom.

Zusammenfassend kann die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen unter Ide-Cel und im konventionellen Behandlungsarm als grundsätzlich vergleichbar angesehen werden.

Auf Basis der Daten für die Verträglichkeit ist ein Zusatznutzen von Ide-Cel gegenüber dem konventionellen Behandlungsarm daher **nicht belegt**.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das neue AWG von Ide-Cel umfasst die Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Man spricht in diesem Fall von dreifach-exponierten Patient:innen, deren Myelomerkrankung entsprechend dem AWG einen Progress unter der zweiten oder späteren Therapielinie erlitten hat. Für die Therapie mit Ide-Cel geeignete Patient:innen sollten trotz der fortgeschrittenen Erkrankung einen guten biologischen Allgemeinzustand aufweisen. Aufgrund des, entsprechend der Zulassung und den Empfehlungen der Leitlinien, frühen Einsatzes von Therapien als Dreifach- und Vierfachkombination, welche die oben genannten Wirkstoffklassen enthalten, wächst diese bereits dreifach-exponierte Patient:innenpopulation mit hohem therapeutischen Bedarf zunehmend (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1).

Das Multiple Myelom ist eine seltene Krebserkrankung des Knochenmarks und wird in der Gruppe der B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome dem Formenkreis der Plasmazellneoplasien zugeordnet. Das klinische Bild umfasst einen anfänglich asymptomatischen Verlauf bis hin zu akuten Verläufen und wird durch eine Kombination von Symptomen infolge maligner Plasmazellproliferation, Paraproteinproduktion, hämatopoetischer Insuffizienz, ausgeprägter Knochendestruktion, Nierenversagen und Immundefizienz bestimmt. Es handelt sich beim Multiplen Myelom um eine bisher nicht heilbare Erkrankung (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1).

Auch mit den verfügbaren therapeutischen Optionen ist das Multiple Myelom noch immer eine nicht heilbare Erkrankung. Trotz initial tiefer und langanhaltender Remissionen erleiden die meisten Patient:innen aufgrund der komplexen Pathophysiologie auch nach einer erfolgreichen Therapie unweigerlich Rezidive und werden zunehmend refraktär auf eingesetzte Wirkstoffe und deren Wirkmechanismen (Goldschmidt 2014; Mithraprabhu 2017; Morgan 2012). Daraus ergibt sich ein für das Multiple Myelom typischer Krankheitsverlauf mit einem Wechsel zwischen Remission und Rezidiv, bei dem die Patient:innen wiederholt und in immer kürzeren Abständen behandlungsbedürftig werden und eine Vielzahl von Therapielinien durchlaufen (Dimopoulos 2021; Larocca 2017). Die Behandlung von wiederkehrenden Rezidiven wird aufgrund von Resistenzentwicklungen, fehlenden Therapieoptionen und kumulativen Nebenwirkungen der Therapien immer schwieriger.

Mit fortschreitender Myelomerkrankung verschlechtert sich die Lebensqualität der Patient:innen zunehmend. Mit steigender Anzahl von Therapielinien, der Abnahme des Ansprechens auf eine Therapie und der damit einhergehenden raschen Krankheitsprogression nimmt die Myelom-bedingte, symptomatische Krankheitsbelastung zu. Zudem treten verstärkt krankheits- und therapiebedingte Komorbiditäten, wie z. B. Organschäden oder kumulative Toxizitäten der zumeist kontinuierlich verabreichten Therapien auf und wirken sich negativ auf die Lebensqualität aus (Engelhardt et al. 2020).

Die Einführung der Substanzklassen der IMiD[®], der PI und der Anti-CD38-Antikörper zur Behandlung des Multiplen Myeloms hat zu einer deutlichen Verbesserung der Krankheitskontrolle geführt und die Prognose für die Patient:innen wesentlich verbessert. Dennoch kommt es unweigerlich zum Fortschreiten der Erkrankung (Goldschmidt 2019).

Dreifach-exponierte Patient:innen besitzen eine besonders ungünstige Prognose. Weniger als ein Drittel (ca. 31 %) der Patient:innen sprechen auf die nachfolgende Therapie an und weniger als 1 % erreichen eine komplette Remission. Innerhalb von drei bis fünf Monaten kommt es zu einer Progression des Myeloms und die Überlebenszeitprognose liegt im Median bei unter 13 Monaten (Mateos 2022). Analysen aus der klinischen Praxis zeigten, dass Patient:innen die bereits dreifach-exponiert sind, mit mehr als 90 verschiedenen konventionellen Therapieoptionen behandelt wurden, was das Fehlen eines Therapiestandards und die Herausforderung in dieser Situation verdeutlicht (Chari 2022; Gandhi 2019; Jagannath 2021; Kumar 2022; Mateos 2022).

Ide-Cel war die erste zugelassene CAR-T-Zelltherapie für die Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms. Mit seinem innovativen und neuen Wirkmechanismus adressiert Ide-Cel die hohen Anforderungen zur Deckung des therapeutischen Bedarfs im vorliegenden AWG (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2).

Zusammenfassend lässt sich auf Basis der vorgelegten Evidenz, in Form der randomisierten und kontrollierten Phase III-Studie KarMMa-3, ein Zusatznutzen von Ide-Cel gegenüber den Myelom-Therapien des konventionellen Behandlungsarms ableiten und quantifizieren. Für Ide-Cel zeigte sich für erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasom-inhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, gegenüber dem konventionellen Behandlungsarm in der patient:innenrelevanten Endpunktkategorie:

- **Mortalität:** kein statistisch signifikanter Unterschied in der bedingt durch den möglichen Behandlungswechsel verzerrten ITT-Analyse bzw. ein Trend für einen Überlebensvorteil zugunsten von Ide-Cel basierend auf den adjustierten Sensitivitätsanalysen, und somit ein *nicht belegter Zusatznutzen*,
- **Morbidität:** eine deutliche, statistisch signifikante Verbesserung im Ansprechen, insbesondere im kompletten Ansprechen und der MRD-Negativität, ein signifikant verlängertes PFS, sowie ein signifikanter Vorteil in sechs Subskalen in der Symptomatik und im Gesundheitszustand gegenüber den konventionellen Vergleichstherapien und somit insgesamt ein *beträchtlicher Zusatznutzen* hinsichtlich der Morbidität der Patient:innen,
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität:** ein statistisch signifikanter Vorteil für Patient:innen in vier Subskalen der EORTC-Fragebögen gegenüber den konventionellen Vergleichstherapien und somit ein *beträchtlicher Zusatznutzen* hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität,

- **Verträglichkeit:** ein für eine CAR-T-Zelltherapie erwartbares und bekanntes Sicherheitsprofil mit UE, die insgesamt gut handhabbar waren. Das Auftreten jeglicher UE war in ihrer Gesamthäufigkeit statistisch signifikant zugunsten von Ide-Cel gegenüber dem konventionellen Behandlungsarm. Das Auftreten von schweren UE war statistisch signifikant zuungunsten von Ide-Cel, vorwiegend bedingt durch CAR-T-Zelltherapie charakteristische Nebenwirkungen, wie dem Zytokin-Freisetzungssyndrom. Insgesamt zeigte sich hinsichtlich der Verträglichkeit somit ein **nicht belegter Zusatznutzen**.

In der Gesamtschau der hier dargelegten Daten aus der randomisierten und kontrollierten Phase III-Studie KarMMa-3 ergibt sich ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen** Zusatznutzen für Ide-Cel gegenüber den konventionellen Vergleichstherapien.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Ide-Cel, ausgewiesen als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (ein sogenanntes „Orphan Drug“), war bereits Januar 2022 Gegenstand eines Bewertungsverfahrens nach den Maßgaben des § 12, 5. Kapitel der Verfo des G-BA für das AWG des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patient:innen, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines IMiD[®], eines PI und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze erfolgte eine erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Der G-BA hat mit Schreiben vom 28.11.2023 darüber informiert, dass der Umsatz mit Idecabtagen vicleucel (Abecma[®]) zu Lasten der GKV einen Betrag von 30 Millionen Euro überschritten hat. Maßgeblicher Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V war damit der 01.03.2024. Ein entsprechendes Nutzenbewertungsdossier wurde fristgerecht eingereicht.

Am 19.03.2024 erfolgte die Zulassung der Indikationserweiterung von Ide-Cel auf das neue AWG des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines

Proteasominhibitoren und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (BMS 2024). Der Status als Orphan Drug konnte dabei erhalten und die bedingte Zulassung in eine volle Zulassung überführt werden. Das neue AWG deckt die Patient:innenpopulation ab der vierten Therapielinie aus dem ersten Nutzenbewertungsverfahren vollständig ab.

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist die Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Ide-Cel im neuen AWG gegenüber der vom G-BA benannten zVT ab der dritten Therapielinie.

Die einzelnen Komponenten der Fragestellung werden im Folgenden konkretisiert.

Studientyp

Zur Bewertung der Fragestellung wurde die multizentrische, randomisierte, offene Phase III-Studie KarMMA-3 herangezogen, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Ide-Cel im Vergleich zu konventionellen Myelom-Therapien untersucht wird.

Population

Die Patient:innen, die für eine Behandlung mit Ide-Cel in Betracht kommen, sind erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die bereits mindestens zwei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitoren und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (BMS 2024).

Intervention

Ide-Cel ist zur autologen Anwendung bestimmt. Vor der Behandlung mit Ide-Cel ist eine Leukapherese zur Gewinnung von mononukleären Zellen des peripheren Blutes (Peripheral Blood Mononuclear Cells, PBMC) für die individuelle Herstellung von Ide-Cel erforderlich. Falls notwendig, können Patient:innen zur Krankheitskontrolle des Multiplen Myeloms während der Herstellung von Ide-Cel eine Krebstherapie zur Krankheitskontrolle (Myelom-Brückentherapie) erhalten. Vor der Infusion mit Ide-Cel erfolgt eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepletionschemotherapie, LDC). Hierfür wird Cyclophosphamid intravenös (i.v.) (300 mg/m²/Tag) und Fludarabin i.v. (30 mg/m²/Tag) an drei aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht. Zwei bis maximal neun Tage nach Abschluss der LDC erfolgt gemäß Fachinformation die einmalige Infusion von Ide-Cel mit der Zieldosis von 420 x 10⁶ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen innerhalb des Dosisbereichs von 260 bis 500 x 10⁶ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen. Der Dosisbereich in der klinischen Studie KarMMA-3 lag bei 150 bis 450 x 10⁶ CAR-positiven T-Zellen, wobei eine Überschreitung des oberen Zieldosisbereichs von mehr als 20 % als Überdosierung galt. Somit lag der zulässige Dosisbereich in der Studie bei 150 bis 540 x 10⁶ CAR-positiven T-Zellen. Der Dosisbereich in der Studie KarMMA-3 wurde auf Basis der Gesamtanzahl CAR-positiver T-Zellen definiert, wohingegen der zugelassene Dosisbereich auf Basis der lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen definiert ist (BMS 2024).

Vergleichstherapie

Im Rahmen des Beratungsgesprächs mit dem G-BA am 11.01.2023 wurde für das vorliegende AWG folgende zVT bestimmt (G-BA 2023a):

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin *oder*
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason *oder*
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason *oder*
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason *oder*
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason *oder*
- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason *oder*
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason *oder*
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason *oder*
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason *oder*
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason *oder*
- Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason *oder*
- Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason

Zusätzlich erachtet BMS Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ebenfalls als eine geeignete Vergleichstherapie, basierend auf dem zugehörigen Nutzenbewertungsverfahren, in dem für die genannte Kombination mit Beschluss vom 16.06.2022 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt wurde (G-BA 2022a).

Als Vergleichstherapie zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Ide-Cel wurde für die vorliegende Nutzenbewertung der Vergleichsarm der Studie KarMMA-3 herangezogen, welcher die nachfolgenden Therapieoptionen ab der dritten Therapielinie umfasst:

- Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (DPd)
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (DVd)
- Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (IRd)
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Kd)
- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (EPd)

Die Zuteilung erfolgte in Abhängigkeit von der zuletzt erhaltenen Myelom-Therapie der Patient:innen durch das prüfende Fachpersonal.

Die im Vergleichsarm der Studie KarMMa-3 enthaltenen Therapien decken somit die vom G-BA benannte zVT ab. Zusätzlich ist im Behandlungsarm B die Therapiekombination Ixazomib mit Lenalidomid und Dexamethason enthalten.

Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung relevanter Endpunkte für Patient:innen im AWG des Multiplen Myeloms. Diese umfassen die Kategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. In Abschnitt 4.2.5.2 findet sich die vollständige Auflistung der relevanten und im Nutzendossier dargestellten Endpunkte.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Um geeignete Studien zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargestellten Fragestellung zu identifizieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen entsprechend dem AWG von Ide-Cel definiert. Es erfolgte eine systematische Literaturrecherche für Ide-Cel, um relevante Studien für die Nutzenbewertung zu identifizieren. Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 4-2.

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

Tabelle 4-2: Definierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Bewertung von Studien zu Ide-Cel

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population der Patient:innen	E1	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.	A1	Andere Population als E1
Prüfintervention	E2	Infusion von Ide-Cel in einer Dosierung von 150 bis 450 x 10 ⁶ CAR-positiven T-Zellen (zugelassener Dosisbereich liegt bei 260 bis 500 x 10 ⁶ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen) (BMS 2024)	A2	Abweichende Intervention oder Dosierung
Vergleichsintervention	E3	Mindestens eine der folgenden Vergleichstherapien: <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin • Bortezomib in Kombination mit Dexamethason • Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason • Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason • Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason • Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason • Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason • Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason • Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason • Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason • Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason • Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason 	A3	Abweichende Vergleichsintervention

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

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patient:innenrelevante Endpunkte	E4	Erhebung von mindestens einem patient:innenrelevanten Endpunkt aus der Endpunktkategorie: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit 	A4	Keine Ergebnisse zu patient:innenrelevanten Endpunkten
Studiendesign/Studientyp	E5	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	A5	Keine RCT
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer	A6	Keine Einschränkung
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen in Anlehnung an die CONSORT-Kriterien (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	A8	Keine ausreichende Information vorhanden Mehrfachpublikationen Zusätzliche Analysen zu bereits identifizierten Studien
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); CD: Cluster of Differentiation; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; E: Einschlusskriterium; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)				

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 01.02.2024 in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE and Epub Ahead of Print „In Process & Other Non-Indexed Citations“ und EBM Reviews – „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ über die Suchoberfläche Ovid. Die Suchstrategien wurden jeweils an die einzelnen Datenbanken angepasst. In den Datenbanken EMBASE und MEDLINE erfolgte eine Einschränkung der Suchen auf RCT mit dem validierten Filter nach Wong, für die Suche in der Cochrane-Datenbank war dies nicht notwendig, da diese bereits auf RCT beschränkt ist (Wong 2006).

Die Dokumentation der Suchstrategien ist in Anhang 4-A abgelegt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Die Studienregisterrecherche erfolgte am 01.02.2024 in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und dem Suchportal der WHO der International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP). Die Suchstrategien wurden jeweils an die einzelnen Datenbanken angepasst.

Die Suche im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) und dem Suchportal der EMA erfolgte ausschließlich für die Studien, die durch die bibliografische Literaturrecherche und die Studienregistersuche als relevant identifiziert wurden.

Die Dokumentation der Suchstrategien ist in Anhang 4-A abgelegt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

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

Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA erfolgte am 15.02.2024 nach der Selektion von relevanten klinischen Studien, um weitere zusätzliche Informationen zu identifizieren. Es wurde hierbei nach veröffentlichten Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V gesucht.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die Auswahl der relevanten Studien erfolgte analog dem üblichen Vorgehen bei systematischen Recherchen.

Bibliografische Literaturrecherche

Nach Löschung der Duplikate wurden die verbliebenen Treffer in einem Titel- und Abstract-Screening anhand des Vier-Augen-Prinzips von zwei voneinander unabhängigen Personen anhand der definierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-2) bewertet. Nach dem ersten Selektionsschritt wurden die Volltexte der verbliebenen Treffer erneut von zwei voneinander unabhängigen Personen anhand der definierten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Beurteilungen wurden durch den Konsensus einer dritten

Person behoben. Es erfolgte eine elektronische Dokumentation des Selektionsprozesses. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen der bibliografischen Literaturrecherche sind unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes im Anhang 4-C aufgeführt.

Suche in Studienregistern

Die erhaltenen Treffer wurden von zwei unabhängigen Personen anhand der definierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-2) bewertet. Im ersten Schritt wurden Studien ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Bewertung als nicht relevant zulässt. Bei Unsicherheit wurden die Gesamteinträge gesichtet und anhand der definierten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Personen wurden durch den Konsensus einer dritten Person behoben. Es erfolgte eine elektronische Dokumentation des Selektionsprozesses. Die ausgeschlossenen Studien sind unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes im Anhang 4-D aufgeführt.

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 Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen RCT erfolgte auf Studien- und Endpunktebene gemäß den Vorgaben zur Bewertung der Verzerrungsaspekte aus den Bewertungsbögen in Anhang 4-F. Basis der Bewertung waren die zur Studie verfügbaren Informationen aus dem CSR, Studienprotokollen, SAP, Studienpublikationen sowie Registereinträgen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer

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

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen RCT wurden anhand der Vorgaben des CONSORT-Statements beschrieben. Die primären Informationsquellen waren das Studienprotokoll sowie der SAP und der CSR zur Studie. Die Darstellung erfolgt in Anhang 4-E.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

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

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Für die Studie KarMMa-3 werden nachfolgend die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika sowie die erhobenen patient:innenrelevanten Endpunkte aufgeführt.

4.2.5.2.1 Patient:innencharakteristika

Folgende demografische und krankheitsspezifische Charakteristika aus der Studie KarMMa-3 werden zur Beschreibung der Studienpopulation aufgeführt:

Demografische Charakteristika:

- Alter
- Altersgruppe
- Geschlecht
- Abstammung
- Region

Krankheitsspezifische Charakteristika:

- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)
- Messbare Erkrankung zu Baseline gemäß Independent Response Committee (IRC)
- Messbare Erkrankung zu Baseline gemäß International Myeloma Working Group (IMWG)
- Zeit seit der ersten Diagnose
- Internationales Staging System (ISS) Stadium (zu Baseline)
- Revidiertes ISS-Stadium (zu Baseline)
- Zytogenetische Risikogruppe (zu Baseline)
- Knochenläsionen
- Vorliegen eines extramedullären Plasmozytoms (EMP)
- Tumorlast (Knochenmark Plasmazellen)
- Serum Beta-2-Mikroglobulin-Spiegel

Vorausgegangene Therapien

- Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien
- Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien pro Jahr seit Diagnose

- Vorausgegangene Radiotherapie für Multiples Myelom
- Vorausgegangene Chirurgie für Multiples Myelom
- Vorausgegangene autologe Stammzelltransplantation (autoSZT)

Refraktäritätsstatus

- Refraktärität auf die letzte Therapie
- Refraktäritätsstatus
- Daratumumab refraktär
- Anti-CD38-Antikörper refraktär
- Doppel-refraktär (Refraktärität auf IMiD[®] und PI)
- Dreifach-refraktär (Refraktärität auf ein IMiD[®], ein PI und ein Anti-CD38-Antikörper)
- Penta-refraktär (Refraktärität auf Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib und Daratumumab)

4.2.5.2.2 Patient:innenrelevante Endpunkte

Es werden patient:innenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit betrachtet. Tabelle 4-3 zeigt eine Übersicht der in der Studie KarMMA-3 erhobenen Endpunkte nach Endpunktkategorie, die für die Nutzenbewertung verwendet wurden.

Tabelle 4-3: Übersicht der patient:innenrelevanten Endpunkte für die Hauptanalysen in der Studie KarMMA-3

Endpunktkategorie und Endpunkt	KarMMA-3
Mortalität	
Gesamtüberleben	x
Morbidität	
Gesamtansprechen bewertet nach IMWG Kriterien	x
Progressionsfreies Überleben	x
Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30	x
Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-MY20	x
Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS	x

Endpunktkategorie und Endpunkt	KarMMa-3
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30	x
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-MY20	x
Verträglichkeit	
Jegliche unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)	x
Jegliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	x
Jegliche schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)	x
Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT ^a (ergänzend dargestellt)	x
Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT ^b	x
Häufige schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT ^b (CTCAE Grad ≥ 3)	x
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	x
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	x
Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE Grad ≥ 3)	x
UE, die zu Therapieabbruch führen (ergänzend dargestellt)	x
<p>a: Als häufig wurden solche Ereignisse betrachtet, die bei mindestens 10 % der Patient:innen oder bei mindestens 10 Patient:innen UND mindestens 1 % der Patient:innen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind.</p> <p>b: Als häufig wurden solche Ereignisse betrachtet, die bei mindestens 5 % der Patient:innen oder bei mindestens 10 Patient:innen UND mindestens 1 % der Patient:innen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; IMWG: International Myeloma Working Group; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

Die Relevanz für Patient:innen und die Validität der einzelnen Endpunkte werden im Folgenden begründet.

Mortalität

Gesamtüberleben

Patient:innenrelevanz

Das OS zählt aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zu den sogenannten „harten“ klinischen Endpunkten und gilt in der Onkologie unbestritten als patient:innenrelevanter Endpunkt (EMA 2023). Er kann zuverlässig und unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhoben werden (FDA 2018). Als herausragendes Therapieziel bei der Behandlung des Multiplen Myeloms und aufgrund seiner grundlegenden Bedeutung für Patient:innen, stellt die Verlängerung des Überlebens einen patient:innenrelevanten Nutzen dar (BMJV 2024).

Validität

Der patient:innenrelevante Endpunkt OS in der Nutzenbewertungskategorie Mortalität wird verlässlich und unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch Patient:innen oder andere Beurteilende erhoben und gilt daher als valide. Bei der Interpretation der Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus der Studie KarMMA-3 ist zu beachten, dass im Studienprotokoll die Möglichkeit eines Behandlungswechsels vom Kontrollarm in den Ide-Cel Interventionsarm vorgesehen war. Dieser Behandlungswechsel kann zu einer Verzerrung des Behandlungseffektes für den Endpunkt OS führen.

Operationalisierung

Das OS ist in der Studie KarMMA-3 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Patient:innen, die zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch am Leben waren, oder nicht mehr nachbeobachtet wurden („Lost-to-follow-up“), wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert. Patient:innen, bei denen ein Nachbeobachtungstermin bestätigte, dass sie zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnittes zensiert. Im Ergebnisteil werden die Analysen für die ITT-Population berichtet, diese enthält alle randomisierten Patient:innen in beiden Behandlungsarmen. Um die potenzielle Verzerrung aufgrund der Möglichkeit eines Behandlungswechsels vom Vergleichsarm in den Ide-Cel- Behandlungsarm zu adressieren, wurden adjustierte Analysen unter Verwendung etablierter statistischer Methoden im Studienprotokoll und SAP präspezifiziert. Darüber hinaus wurde die von der EMA im Zulassungsverfahren zusätzlich geforderte IPCW-Methode durchgeführt. Die Definition der Analysepopulation ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt.

Morbidität

Als morbiditätsbezogene klinische Effektparameter wurden die Endpunkte Ansprechen, Progressionsfreies Überleben, Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20, sowie des Gesundheitszustandes gemessen anhand EQ-5D-VAS für die Beurteilung herangezogen.

Ansprechen

Patient:innenrelevanz

Das unmittelbare Ziel der Behandlung des symptomatischen Multiplen Myeloms ist das Erreichen eines bestmöglichen Ansprechens mit rascher Symptomkontrolle und der Normalisierung Myelom-bedingter Komplikationen (DGHO 2018). Eine Reduktion der Myelomzellen im Knochenmark und der Monoklonales Paraprotein (M-Protein)-Konzentration sind, gemäß den IMWG Kriterien, die primären Parameter zur Bestimmung des Ansprechens auf eine Therapie (Kumar 2016). Die therapiebedingte Reduktion der Myelomzellen, wie sie bei einem tiefen Ansprechen erreicht wird, spiegelt sich primär in der Senkung des M-Proteins im Blut oder Urin wider. Ein rasches Ansprechen und die damit einhergehende Reduktion der Tumormasse ist somit ein bedeutender Aspekt bei der Behandlung und verbessert die Symptomatik der Patient:innen entsprechend. In Abhängigkeit auf das Ansprechen werden zudem auch die weiteren Therapieentscheidungen gefällt (DGHO 2018).

Studiendaten zeigen, dass sowohl das Ansprechen in Form einer tiefgehenden Remission als auch eine möglichst lange Verzögerung der Krankheitsprogression die Morbidität der Patient:innen senken und die Lebensqualität der Patient:innen bewahren oder verbessern kann (Cömert 2013; Harousseau 2009; Jordan 2014; Kyriakou 2015; Lonial 2014). Darüber hinaus zeigen diese, dass eine tiefgehende Remission mit einer verbesserten Prognose für das OS einhergeht (Anderson 2008; Chanan-Khan 2010; Harousseau 2010; Lahuerta 2017; Lonial 2014; Niesvizky 2008; Straka 2017). Zudem konnte in einer Studie gezeigt werden, dass ein CR bei einer CAR-T Zelltherapie bei B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom-Patient:innen ein starker Prädiktor für ein längeres PFS darstellt (Hirayama 2018). Das Erreichen eines CR in Kombination mit dem Fehlen einer MRD-Negativität steht im Zusammenhang mit einer verbesserten klinischen Prognose (OS und PFS), wodurch sich die MRD-Negativität als Endpunkt etabliert hat (Kaddoura 2022, Munshi 2017, Landgren 2016, Cavo 2022, Perrot 2018, Bravo-Pérez 2021). Ein Meta-Analyse zeigte auch für Patient:innen mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplem Myelom (RRMM) ein signifikantes verlängertes PFS und OS bei Erreichen einer MRD-Negativität (Munshi 2020). Ein Ansprechen auf die Therapie, insbesondere das Erreichen eines CR mit MRD-Negativität, und eine Verzögerung der Zeit bis zur Progression, ist ein wichtiges Ziel der Therapie des Multiplen Myeloms und somit als patient:innenrelevant anzusehen.

Das Ansprechen wurde in der Studie KarMMA-3 in Form der ORR und der CRR als Hauptanalyse untersucht und ergänzt durch die Zeit bis zum Ansprechen (Time-to-Response, TTR) und die Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR). Ebenfalls untersucht wurde der MRD-Negativitäts-Status mit einer Sensitivität von 10^{-4} , 10^{-5} und 10^{-6} . Die Darstellung dieses Endpunktes wurde vom G-BA im Beratungsgespräch vom 11.01.2023 empfohlen (G-BA 2023a).

Validität

Das Ansprechen wurde basierend auf standardisierten Kriterien (IMWG Kriterien, Kumar 2016) beurteilt, durch welche die Validität gegeben ist.

Operationalisierung

Bei allen Analysen zum Ansprechen wurde die verblindete Bewertung des IRC herangezogen, um eine Standardisierung und Objektivität der Ergebnisse zu erreichen.

Hauptanalyse: Gesamtansprechen

Die ORR wurde in Form des Anteils der Patient:innen mit einem Ansprechen bezogen auf die Anzahl der randomisierten Patient:innen (ITT-Population) operationalisiert. Die Definition der Analysepopulation ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt.

In der Studie KarMMa-3 wurde der Endpunkt ORR definiert als der Anteil der Patient:innen, die ein partielles Ansprechen (Partial Response, PR) oder besseres Ansprechen erreicht haben. Patient:innen, bei denen ein Ansprechen auf eine nachfolgende Therapie, inklusive Infusion mit Ide-Cel, vorlag, wurden nicht mitgezählt, aber im Nenner eingeschlossen.

Hauptanalyse: Komplettes Ansprechen oder besser

Die CRR wurde in Form des Anteils der Patient:innen mit mindestens einem kompletten Ansprechen bezogen auf die Anzahl der randomisierten Patient:innen (ITT-Population) operationalisiert. Die Definition der Analysepopulation ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt.

In der Studie KarMMa-3 wurde die CRR definiert als der Anteil der Patient:innen, die ein CR oder besser erreicht haben. Die Erhebung und Auswertung erfolgte nach den gleichen Kriterien wie ORR.

Ergänzende Analyse: Zeit bis zum Ansprechen

Die TTR wurde für die ITT-Population ausgewertet. Die Definition der Analysepopulation ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt.

In der Studie KarMMa-3 wurde der Endpunkt TTR definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines Ansprechens (PR oder besseres Ansprechen). Zudem wird die TTR für Patient:innen, die ein CR oder besseres Ansprechen erreichten, dargestellt.

Ergänzende Analyse: Dauer des Ansprechens

Die DOR wurde für Patient:innen der ITT-Population mit einem dokumentierten Ansprechen (PR oder besseres Ansprechen) ausgewertet. Die Definition der Analysepopulation ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt.

In der Studie KarMMa-3 wurde der Endpunkt DOR definiert als der Zeitraum vom ersten dokumentierten Ansprechen (PR oder besseres Ansprechen) bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression (Progressive Disease, PD) oder Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Patient:innen mit einem Ansprechen („Responder“), welche keine PD zeigten oder starben, wurden zum letzten adäquaten Auswertungszeitpunkt zensiert. Es wurden dieselben Zensierungsregeln angewandt wie für PFS, diese sind in Abschnitt 4.2.5.4 tabellarisch dargestellt. Für die Analyse wurde die Zensierungsregel der EMA berücksichtigt.

Ergänzende Analyse: MRD-Negativität

Die MRD-Negativität wurde zum einen gemäß Präspezifizierung im Studienprotokoll und SAP für Patient:innen der ITT-Population mit einem Ansprechen \geq CR ausgewertet. Darüber hinaus erfolgt im vorliegenden Nutzendossier die Darstellung der MRD-Negativitätsrate unabhängig vom Ansprechen für alle Patient:innen der ITT-Population sowie alle Patient:innen der ITT-Population mit einer MRD-Evaluation. Die Definition der Analysepopulation ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt.

In der Studie KarMMa-3 erfolgte eine Erhebung der MRD-Negativität mittels Next Generation Sequencing (NGS) nach den IMWG Kriterien zum Ansprechen. Die MRD-Negativität war gemäß SAP definiert als der Anteil der Patient:innen, die ein komplettes Ansprechen \geq CR und eine MRD-Negativität innerhalb von drei Monaten vor Erreichen einer CR bis zum Zeitpunkt der PD oder des Todes erreicht haben. Für die Analyse unabhängig vom Ansprechen, war die MRD-Negativität definiert als der Anteil der Patient:innen, die zum jedweden Zeitpunkt eine MRD-Negativität erreichten. Für die Definition des Status der MRD-Negativität wurden unterschiedliche Sensitivitätsschwellenwerte verwendet (Sensitivität von 10^{-4} , 10^{-5} und 10^{-6}).

Progressionsfreies Überleben

Patient:innenrelevanz

Das PFS wird im gesamten Feld der Onkologie in klinischen Studien von Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften als wesentlicher Endpunkt gefordert und als relevant angesehen (DGHO 2018; EMA 2023; FDA 2018). Es handelt sich hierbei um einen kombinierten Endpunkt aus den Nutzenkategorien Mortalität und Morbidität (Ansprechen), bei dem die Ereignisse „Tod“ und „Progression“ bewertet werden. Das Ereignis „Tod“ ist als solches unbestritten relevant für Patient:innen. Fachleute der IMWG sowie deutsche Therapiehandbücher bezeichnen das PFS als Endpunkt der Wahl zur Bestimmung der Wirksamkeit einer Therapie bei fortgeschrittenem, refraktärem Multiplem Myelom (Anderson 2008; Dietzfelbinger 2017; EMA 2023; Schmidt 2013). Die Leitlinie der EMA zur Evaluierung von Krebsmedikamenten gibt zudem an, dass das PFS ein Kriterium für den Nutzen der Patient:innen darstellt, wenn der Behandlungserfolg die Verträglichkeits- und Toxizitätsprobleme übersteigt (EMA 2023).

Die Diagnose einer Krankheitsprogression ist für viele Krebspatient:innen ein psychisch sehr belastendes Ereignis, welches direkte Folgen für den Alltag und die weitere Behandlung mit sich zieht. So bestätigte eine Studie von Herschbach et al. aus dem Jahr 2004, dass die größte Angst vieler Krebspatient:innen, die vor einer Progression ist (Herschbach 2004). Auch Patient:innen berichten den positiven psychologischen Einfluss eines verlängerten PFS, welcher mit einer spürbaren Verbesserung der Symptome assoziiert ist (Schmidt 2013). Dies wird durch eine Studie von Dabisch et al. aus dem Jahr 2014 gestützt, die zeigt, dass es einen Zusammenhang zwischen dem PFS und der Lebensqualität bzw. einem verbesserten Gesundheitszustand gibt (Dabisch 2014). Eine Krankheitsprogression wurde als ein prognostischer Faktor für eine Verschlechterung der Lebensqualität berichtet (Agarwal 2017; Dimopoulos 2015; Félix 2013; Stewart 2015). Patient:innen, die schnell rezidivieren, weisen

einen schlechteren weiteren Krankheitsverlauf auf als Patient:innen mit längeren progressionsfreien Intervallen (Migkou 2011). Es konnte gezeigt werden, dass eine länger anhaltende Remission zur Stabilisierung oder sogar Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führte (Stewart 2015). Darüber hinaus ist das PFS ebenfalls ein Prädiktor für das OS der Patient:innen mit einem Multiplen Myelom (Agarwal 2017; Cartier 2015; Dimopoulos 2015; Félix 2013). Schlussendlich wird eine Verlängerung des PFS bei Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem Multiple Myelom als wichtiges Therapieziel genannt, insbesondere aufgrund des chronischen, durch multiple Rezidive charakterisierten Krankheitsverlaufs, der einer Heilung entgegensteht (DGHO 2018; Straka 2017).

Validität

Das PFS wurde basierend auf standardisierten Kriterien (IMWG Kriterien, Kumar 2016) beurteilt, durch welche die Validität gegeben ist.

Operationalisierung

Für die Analysen wurde die verblindete Bewertung des IRC herangezogen, um eine Standardisierung der Ergebnisse zu erreichen.

Hauptanalyse: Progressionsfreies Überleben

Operationalisierung

Das PFS wurde für die ITT-Population ausgewertet. Die Definition der Analysepopulationen ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt.

In der Studie KarMMa-3 wurde das PFS definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten PD oder Tod jeglicher Ursache entsprechend IMWG Kriterien.

Patient:innen, die zum Zeitpunkt der Analysen keine dokumentierte PD aufzeigten oder nicht verstorben waren, wurden zum letzten adäquaten Auswertungszeitpunkt zensiert. Der Zeitpunkt der Progression war dabei definiert, als der früheste Zeitpunkt, an dem ein Fortschreiten der Erkrankung beobachtet wurde, ohne vorherige fehlende Beurteilungen in der Studie. Eine PD oder Tod nach dem Versäumen von zwei oder mehr aufeinanderfolgenden geplanten Krankheitsbeurteilungen, wurden zum Zeitpunkt des letzten adäquaten Auswertungszeitpunktes zensiert. Bei Fehlen der ersten beiden Beurteilungen entspricht dies dem Zeitpunkt der Randomisierung.

Die primäre Analyse erfolgte anhand der Bewertung durch das IRC nach den IMWG Kriterien mit der Zensierungsregel der EMA. Die Zensierungsregel der Food and Drug Administration (FDA) wurde als Sensitivitätsanalyse dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

*Ergänzende Analyse: Ereignisfreies Überleben*Operationalisierung

Das ereignisfreie Überleben (Event-free Survival, EFS) wurde für die ITT-Population ausgewertet. Die Definition der Analysepopulationen ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt.

In der Studie KarMMa-3 wurde das EFS definiert als der Zeitraum zwischen der Randomisierung und dem Tod jeglicher Ursache, einer Progression oder dem Start einer nachfolgenden Anti-Krebstherapie, je nachdem, was zuerst auftrat. Patient:innen, die zum Zeitpunkt der Analysen keine dokumentierte PD aufzeigten, keine nachfolgende Anti-Krebstherapie gestartet hatten oder nicht verstorben waren, wurden zum letzten adäquaten Auswertungszeitpunkt zensiert.

*Ergänzende Analyse: Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie*Operationalisierung

Die Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie (Time-to-Next-Treatment, TTNT) wurde für die ITT-Population ausgewertet. Die Definition der Analysepopulationen ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt.

In der Studie KarMMa-3 wurde die TTNT definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Myelom-Therapie. Für Patient:innen aus dem Vergleichsarm, die durch den möglichen Behandlungswechsel eine Infusion mit Ide-Cel erhalten haben, wurde diese als nachfolgende Myelom-Therapie eingestuft. Patient:innen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine nachfolgende Myelom-Therapie erhalten haben, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes oder des Todes zensiert.

*Ergänzende Analyse: Progressionsfreies Überleben bis zur zweiten objektiven Progression oder Tod*Operationalisierung

Das progressionsfreie Überleben bis zur zweiten objektiven Progression oder Tod (PFS2) wurde für die ITT-Population ausgewertet. Die Definition der Analysepopulationen ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt.

In der Studie KarMMa-3 wurde das PFS2 definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur zweiten objektiven PD auf eine nachfolgende Myelom-Therapie (inklusive Infusion mit Ide-Cel bei Patient:innen im Vergleichsarm mit Behandlungswechsel) oder dem Eintreten des Todes jeglicher Ursache. Patient:innen, welche keine nachfolgende Myelom-Therapie erhielten oder keine PD auf die nachfolgende Myelom-Therapie zeigten oder gestorben sind, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert.

Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des -MY20

Patient:innenrelevanz

Die klinische Relevanz der Symptomatik für Patient:innen, gemessen anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20, wurde bereits vom G-BA anerkannt (G-BA 2016a; G-BA 2016b; G-BA 2019; G-BA 2020b; G-BA 2022b).

Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen ist ein multidimensionales Instrument zur Messung der Symptomatik und Lebensqualität von onkologischen Patient:innen, dessen Validität und Reliabilität nachgewiesen ist (Aaronson 1993; Cocks 2011; Kvam 2011). Der Fragebogen umfasst 30 Einzelfragen, welche auf 15 Skalen verteilt sind. Dazu gehören fünf Funktionsskalen (Physische Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion, Emotionale Funktion und Soziale Funktion) und eine globale Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand/Lebensqualität, welche der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet werden. Des Weiteren umfasst der Fragebogen drei Multi-Item-Symptomskalen (Fatigue, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen) und sechs Single-Item-Skalen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten), welche der Morbidität/Symptomatik zugeteilt werden.

Gemäß Manual werden der Gesamtscore und die Scores für Funktions-, Symptom- und den anderen Einzelskalen auf eine Skala von 0 bis 100 Punkten transformiert. Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der globalen Gesundheitsstatus-/Lebensqualitätsskala bedeuten eine bessere Funktion bzw. Gesundheitszustand/Lebensqualität. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptom-Items bedeuten eine schwerere Symptomatik (Aaronson 1993).

Der EORTC QLQ-MY20 ist ein krankheitsspezifischer und multidimensionaler Krankheitsfragebogen mit hoher Validität und Reliabilität mit 20 Items, der speziell für die Erfassung der Symptomatik und Lebensqualität von Patient:innen mit Multiplem Myelom entwickelt worden ist (Cocks 2007). Der Fragebogen umfasst drei Multi-Item-Skalen (Krankheitssymptome, Nebenwirkungen und Zukunftsperspektiven) und eine Single-Item-Skala zum Körperbild. Die Skalen Krankheitssymptome und Nebenwirkungen werden der Symptomatik/Morbidität und die Skalen Zukunftsperspektiven und Körperbild der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.

Alle Skalenwerte reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte auf den Symptomskalen auf eine schlechtere Symptomatik hindeuten, während höhere Werte auf den Skalen Körperwahrnehmung und Zukunftsperspektive auf eine bessere Funktion und Perspektive hindeuten.

Validität

Bei den Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 handelt es sich um etablierte Fragebögen, denen eine hohe Validität zugeschrieben wird (Aaronson 1993; Cocks 2007).

Operationalisierung

Die Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und -MY20, wurden in der ITT-Population ausgewertet. Die Definition der Analysepopulation ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt.

Für beide Fragebögen wurde vorrangig ein klinisch relevanter Unterschied (Minimal Important Difference, MID) von zehn Punkten herangezogen, anhand der eine klinisch relevante Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert beschrieben werden kann. Diese liefern, mit Ausnahme der Skalen Fatigue und Physische Funktion des EORTC QLQ-C30, dieselben Ergebnisse wie eine Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite. Seitens des G-BA sind für die EORTC Fragebögen nur Auswertungen zum Responsekriterium zehn Punkte im Dossier darzustellen (G-BA 2024). Die in der Studie KarMMa-3 gemäß Cocks et al. für Responderanalysen präspezifizierten Responseschwellen (Cocks 2015) wurden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

In der Studie KarMMa-3 wurde die Symptomatik primär in Form der Zeit bis zur Verschlechterung dargestellt. Da es sich bei dem Multiplen Myelom nach wie vor um eine unheilbare Erkrankung handelt, wird für die vorliegende Nutzenbewertung, analog zum Vorgehen des G-BA in früheren Verfahren, die Zeit bis zur ersten Verschlechterung dargestellt (G-BA 2022b). Des Weiteren wird die mittlere Veränderung im Studienverlauf im Vergleich zu Baseline dargestellt. Der Zeitpunkt der Baseline war dabei definiert als der letzte verfügbare Auswertungszeitpunkt bei oder vor der Randomisierung. Um eine ergebnisgetriebene Auswahl zu vermeiden werden beide Operationalisierungen bei der Ableitung des Zusatznutzen berücksichtigt.

Hauptanalyse: Zeit bis zur ersten Verschlechterung

In der Studie KarMMa-3 wurde die Zeit bis zur ersten Verschlechterung operationalisiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und der ersten, bestätigten Verschlechterung. Eine Verschlechterung war dabei definiert als eine Verschlechterung des Scores um mindestens die definierte MID im Vergleich zu Baseline-Messung. Patient:innen mit fehlendem Baseline und/oder Post-Baseline-Wert wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Patient:innen ohne eine Verschlechterung wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten nicht fehlenden Auswertung zensiert. Für die Hauptanalyse wurde die Responseschwelle von zehn Punkten berücksichtigt. Die Responseschwelle von 15 Punkten wird als Sensitivitätsanalyse dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Gesundheitszustand gemessen anhand EQ-5D VAS

Patient:innenrelevanz

Die Verbesserung des Gesundheitszustands ist gemäß § 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) sowie § 3 des Fünften Kapitels der Verfo ein patient:innenrelevanter Endpunkt und wurde als solcher bereits vom G-BA anerkannt (BMJV 2024; G-BA 2020a; G-BA 2020b; G-BA 2022b; G-BA 2023b).

Die VAS des Fragebogens EQ-5D ist ein breit eingesetztes und valides, generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands (Schwenkglens 2016). Patient:innen bewerteten ihren aktuellen Gesundheitszustand auf einer Skala im Wertebereich von 0 bis 100. Dabei steht ein Wert von 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.

Validität

Die VAS des Fragebogens EQ-5D ist ein anerkanntes, valides, generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustandes (Rabin 2001).

Operationalisierung

Der Gesundheitszustand gemessen anhand der VAS des Fragebogens EQ-5D wurde in der ITT-Population ausgewertet. Die Definition der Analysepopulation ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt.

Für die VAS des Fragebogens EQ-5D wurde eine MID im Bereich von sieben bis zehn Punkten als klinisch relevanter Schwellenwert validiert (Pickard 2007).

In der Studie KarMMA-3 wurde der Gesundheitszustand primär in Form der Zeit bis zur Verschlechterung dargestellt. Da es sich bei dem Multiplen Myelom nach wie vor um eine unheilbare Erkrankung handelt, wird für die vorliegende Nutzenbewertung, analog zum Vorgehen des G-BA in früheren Verfahren, die Zeit bis zur ersten Verschlechterung dargestellt (G-BA 2022b). Des Weiteren wird die mittlere Veränderung im Studienverlauf im Vergleich zu Baseline dargestellt. Der Zeitpunkt der Baseline ist dabei definiert als der letzte verfügbare Auswertungszeitpunkt bei oder vor der Randomisierung. Beide Operationalisierungen werden als relevant für die Nutzenbewertung angesehen.

Hauptanalyse: Zeit bis zur ersten Verschlechterung

In der Studie KarMMA-3 wurde die Zeit bis zur ersten Verschlechterung operationalisiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und der ersten, bestätigten Verschlechterung. Eine Verschlechterung war dabei definiert als eine Verschlechterung des Scores um mindestens die definierte MID im Vergleich zu Baseline. Patient:innen mit fehlendem Baseline und/oder Post-Baseline-Wert wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Patient:innen ohne eine Verschlechterung wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten, nicht fehlenden Auswertung zensiert. Für die Hauptanalyse wurde die Responseschwelle von 15 Punkten berücksichtigt. Die präspezifizierte Responseschwelle von zehn Punkten wird zusätzlich dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und -MY20

Patient:innenrelevanz

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein patient:innenrelevanter Endpunkt nach § 2 der AM-NutzenV sowie § 3 des Fünften Kapitels der Verfo (BMJV 2024; G-BA 2023b).

Validität

Bei den Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 handelt es sich um etablierte Fragebögen, denen eine hohe Validität zugeschrieben wird (Aaronson 1993; Cocks 2007).

Operationalisierung

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden die der Lebensqualität zugerechneten Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des -MY20 herangezogen. Die Beschreibung der Erhebungsinstrumente erfolgte unter der Nutzendimension Morbidität. Der Lebensqualität zugerechnete Skalen sind Allgemeiner Gesundheitszustand, Physische Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion und Kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30) sowie Zukunftsperspektiven und Körperbild (EORTC QLQ-MY20).

Die Operationalisierung entspricht ansonsten der Symptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 bzw. -MY20.

Verträglichkeit

Endpunkte der Nutzenkategorie Verträglichkeit

Patient:innenrelevanz

UE sind ein Maß für die Verträglichkeit der Therapie und sind vor allem in Hinblick auf ihre Schwere, Häufigkeit und Behandelbarkeit patient:innenrelevant. Das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen kann zu einer Veränderung der initial gewählten Therapie oder zu einem Therapieabbruch führen, was zum einen eine Reduktion der Effektivität einer Behandlung zur Folge haben kann und zum anderen die Medikamentenadhärenz reduzieren kann, wodurch die Wahrscheinlichkeit auf einen Behandlungserfolg gesenkt wird. UE können zudem abhängig von ihrer Schwere und ihrer Häufigkeit unmittelbar als auch mittelbar einen Einfluss auf die Lebensqualität der Patient:innen haben. Die Lebensqualität kann dabei unmittelbar aufgrund der Symptomatik der UE beeinflusst werden. Auch mittelbare negative Einflüsse auf die Lebensqualität können durch eine Verminderung der Effektivität der Behandlung und eine Progredienz der Grunderkrankung auftreten. Gemäß § 2 der AM-NutzenV sowie § 3 des Fünften Kapitels der Verfo ist eine Reduzierung der Nebenwirkungen des Arzneimittels als ein patient:innenrelevantes therapeutisches Ziel anzusehen (BMJV 2024; G-BA 2023b).

Validität

Zur Erfassung des Sicherheitsprofils eines Arzneimittels werden UE im Rahmen der klinischen Prüfungen standardisiert erhoben und berichtet. Diese sicherheitsrelevanten Endpunkte gelten daher als valide. Die UE inklusive der Neurotoxizität wurden entsprechend des prüfenden ärztlichen Personals nach den global anerkannten NCI CTCAE Version 4.03 klassifiziert. Das CRS wurde nach den Kriterien von Lee et al. bewertet, welche eine Standardmethode für die Einstufung und Beurteilung von CRS in klinischen Studien mit CAR-T Zellen darstellten (Lee 2014).

Operationalisierung

Alle UE wurden für die behandelte Population erfasst. Die Definition der Analysepopulationen ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt.

In der Studie KarMMa-3 wurden alle UE gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 24.1 kodiert und für die SOC, PT und Zeiträume zusammengefasst. UE des CRS wurden nach den Kriterien von Lee bewertet (Lee 2014). Symptome des CRS wurden nach dem NCI CTCAE Version 4.03 klassifiziert. Alle für die Nutzenbewertung dargestellten Analysen zur Verträglichkeit umfassen neurologische Anzeichen und Symptome. UE, welche nicht im CTCAE definiert waren, wurden auf ihre Schwere evaluiert und als mild (Grad 1), moderat (Grad 2), schwer (Grad 3), lebensbedrohlich (Grad 4) und tödlich (Grad 5) eingestuft.

Insgesamt erfolgte die Auswertung der UE ohne Berücksichtigung von Ereignissen, die als Progression der Grunderkrankung betrachtet wurden, d.h. die Analysen wurden um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind. Folgende UE nach PT, die eine Progression des Multiplen Myeloms darstellen und nur selten auftraten, wurden in der Analyse nicht berücksichtigt: Progression einer malignen Neoplasie, Knochenmetastasen, Plasmazellleukämie und Plasmazellmyelom.

Die erfassten und für die Nutzenbewertung dargestellten UE werden im Folgenden näher erläutert:

Ergänzende Analyse: Unerwünschte Ereignisse (einschließlich der Darstellung nach SOC und PT)

In der Studie KarMMa-3 wurde ein UE gemäß International Council for Harmonization (ICH) Standard definiert als jedes gesundheitsschädliche, unbeabsichtigte, unerwünschte medizinische Ereignis, das bei Patient:innen während der Studie auftrat oder sich verschlimmerte – unabhängig davon, ob es in einem kausalen Zusammenhang mit der Therapie gesehen wurde oder nicht. Aufgrund der zu erwartenden unterschiedlichen Beobachtungszeiten wurde die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für jegliche UE sowie UE nach SOC und PT ausgewertet. Als häufig wurden solche Ereignisse betrachtet, die bei mindestens 10 % der Patient:innen bzw. bei mindestens zehn Patient:innen UND bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Behandlungsarm auftraten. Die Berichtszeiträume können dem Abschnitt 4.2.5.2.3 entnommen werden.

Hauptanalyse: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (einschließlich der Darstellung nach SOC und PT)

In der Studie KarMMa-3 wurde ein SUE gemäß ICH Standard definiert als ein UE bei jeder Dosis, welches:

- tödlich verlief,
- unmittelbar lebensbedrohlich war (d. h. Patient:in befand sich nach Einschätzung des prüfenden ärztlichen Personals aufgrund des UE in unmittelbarer Todesgefahr),
- einen stationären Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts erforderte (ein Krankenhausaufenthalt wurde unabhängig von der Dauer des Aufenthalts als stationäre Aufnahme definiert),
- in einer anhaltenden oder erheblichen Behinderung/Unfähigkeit (d. h. eine erhebliche Störung der Fähigkeit normale Lebensfunktionen auszuüben) resultierte,
- eine angeborene Anomalie/Geburtsfehler war,
- ein wichtiges medizinisches Ereignis darstellte.

Aufgrund der zu erwartenden unterschiedlichen Beobachtungszeiten wurde die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE sowie SUE nach SOC und PT ausgewertet. Als häufig wurden solche Ereignisse betrachtet, die bei mindestens 5 % der Patient:innen bzw. bei mindestens zehn Patient:innen UND bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Behandlungsarm auftraten. Die Berichtszeiträume können dem Abschnitt 4.2.5.2.3 entnommen werden.

Hauptanalyse: Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) (einschließlich der Darstellung nach SOC und PT)

Schwere UE, d. h. welche mit CTCAE Grad ≥ 3 klassifiziert wurden, wurden für die Nutzenbewertung separat betrachtet. Aufgrund der zu erwartenden unterschiedlichen Beobachtungszeiten wurde die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE mit CTCAE Grad ≥ 3 sowie schweren UE nach SOC und PT ausgewertet. Als häufig wurden solche Ereignisse betrachtet, die bei mindestens 5 % der Patient:innen bzw. bei mindestens zehn Patient:innen UND bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Behandlungsarm auftraten. Die Berichtszeiträume können dem Abschnitt 4.2.5.2.3 entnommen werden.

Hauptanalyse: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Die Erfassung von UESI im Rahmen klinischer Studien liefern einen bedeutenden Beitrag zur Charakterisierung des Sicherheitsprofils eines neuen Arzneimittels. Als UESI werden daher solche UE definiert, die in Zusammenhang mit dem neuen Arzneimittel auftreten. Die Betrachtung ist daher zwangsläufig nicht symmetrisch, da solche Ereignisse für den Vergleichsarm der Studie in der Regel nicht definiert werden.

Für Ide-Cel wurden folgende UE als UESI definiert: Jede neue bösartige Erkrankung oder eine neue Diagnose einer autoimmunähnlichen, rheumatologischen oder hämatologischen Erkrankung, schwere UE des CRS und des Makrophagen-Aktivierungssyndroms (Macrophage Activation Syndrome, MAS), Neurotoxizität und Infektionen gemäß Studienprotokoll wurden als medizinisch wichtige UESI betrachtet. Diese UESI mussten unverzüglich dem oder der Sponsor:in mitgeteilt werden, selbst wenn die Ereignisse nicht die Kriterien für ein SUE erfüllten.

Für die Nutzenbewertung wurde aufgrund der zu erwartenden unterschiedlichen Beobachtungszeiten die Zeit bis zum Auftreten des ersten UESI dargestellt. Die Berichtszeiträume können dem Abschnitt 4.2.5.2.3 entnommen werden.

Hauptanalyse: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Schwerwiegende UESI waren UESI, welche die Definition von SUE erfüllten und wurden separat betrachtet. Für die Nutzenbewertung wird die Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden UESI sowie ergänzend die Inzidenzraten für die einzelnen UESI Kategorien dargestellt. Die Berichtszeiträume können dem Abschnitt 4.2.5.2.3 entnommen werden.

Hauptanalyse: Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE Grad ≥ 3)

Schwere UESI, d. h. UESI, welche mit CTCAE Grad ≥ 3 klassifiziert wurden, wurden separat betrachtet. Für die Nutzenbewertung wird die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UESI sowie ergänzend die Inzidenzraten für die einzelnen UESI Kategorien dargestellt. Die Berichtszeiträume können dem Abschnitt 4.2.5.2.3 entnommen werden.

4.2.5.2.3 Berichtszeiträume

In der Studie KarMMa-3 erfolgte die Untersuchung der Patient:innen hinsichtlich der Wirksamkeit in beiden Studienarmen ab der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression bewertet durch das IRC anhand der IMWG Kriterien oder Tod, oder bis zum Rücktritt der Patient:innen aus der Studie. Alle Patient:innen wurden hinsichtlich Überleben, nachfolgender Myelom-Therapien einschließlich nachfolgender Krankheitsprogression und Auftreten einer neuen Malignität (Sekundärer Primärtumor, SPM) bis zum Studienende nachbeobachtet. Hinsichtlich der Verträglichkeit erfolgte eine kontinuierliche Erhebung ab der Einverständniserklärung der Patient:innen bis 28 Tage nach Krankheitsprogression. Für Patient:innen aus dem Vergleichsarm, für welche nach Krankheitsprogression ein Wechsel in den Interventionsarm möglich war, wurde für drei Monate nach der Infusion mit Ide-Cel und für 28 Tage nach der PFS-Abbruchuntersuchung die Verträglichkeit kontinuierlich weiter erhoben. Die Wirksamkeitsdaten, einschließlich des Datums des ersten Ansprechens, des besten Ansprechens und des Datums der Progression wurden für diese Patient:innen wie bei allen anderen in die Studie aufgenommenen Patient:innen auch für die nachfolgende Therapie erhoben.

Nach Austritt aus der Studie (z. B. durch den Rücktritt des/der Patient:in, der Entscheidung durch das ärztliche Personal, dem Abschluss der Nachbeobachtungsphase (Follow-Up) oder einer Krankheitsprogression), wurden alle mit Ide-Cel behandelten Patient:innen angehalten,

an der separaten Langzeit-Nachbeobachtung (Long-term Follow-up, LTFU)-Studie GC-LTFU-001 teilzunehmen, in welcher diese bis zu 15 Jahre nachbeobachtet werden.

Für die Nutzenbewertung werden im vorliegenden Dossier die Analysen hinsichtlich der Wirksamkeit auf Basis der ITT-Population ab dem Zeitpunkt der Randomisierung und hinsichtlich der Verträglichkeit für die behandelte Population ab Intervention (ab Leukapherese im Interventionsarm und ab der ersten Dosis im Vergleichsarm) bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase bzw. des Datenschnittes dargestellt.

4.2.5.2.4 Analysepopulationen

In der Studie KarMMa-3 wurde für die Nutzenbewertung zwischen folgenden Analysepopulationen unterschieden:

- 1 Die ITT-Population umfasst alle Patient:innen, die eine Einverständniserklärung unterzeichnet haben und einer der beiden Behandlungsgruppen randomisiert zugewiesen wurden.
- 2 Die behandelte Population umfasst die Patient:innen aus der ITT-Population, die mindestens eine Studienbehandlung (ab Leukapherese im Interventionsarm und ab der ersten Dosis im Vergleichsarm) erhalten haben. Für den Behandlungsarm A umfasst dies alle Patient:innen die mindestens eine Leukapherese und für den Behandlungsarm B die mindestens eine Dosis einer Vergleichstherapie erhalten haben.

4.2.5.2.5 Auswertung der Endpunkte

Ereigniszeitanalysen

Im vorliegenden Dossier wurden die Endpunkte OS, PFS, DOR, das Auftreten eines UE sowie PRO mittels Ereigniszeitanalysen betrachtet. Hierfür wurde die Kaplan-Meier Methodik verwendet. Mediane Ereigniszeiten und die dazugehörigen 95 % KI wurden berechnet, ebenso wie die Kaplan-Meier Schätzungen für die ereignisfreien Raten nach 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33 und 36 Monaten. Kaplan-Meier Kurven wurden ergänzend dargestellt. Der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen erfolgte mithilfe des stratifizierten Log-Rank-Tests und die Effektschätzung (Hazard Ratio, HR) anhand des stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells, die mit den dazugehörigen 95%-KI dargestellt wurde. Stratifizierungsfaktoren waren die für die Randomisierung herangezogenen Faktoren Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorheriger Myelom-Therapien (2 vs. 3 oder 4) und zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko (t(4;14) oder t(14;16) oder del(17p)).

Analysen binärer Endpunkte

Binäre Endpunkte, wie das Erreichen eines Ansprechens, wurden anhand von absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen wurde durch das Relative Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Risikodifferenz (Rate Difference, RD) mit den dazugehörigen 95 %-KI, berechnet anhand einer stratifizierten Mantel-Haenszel Methode, dargestellt.

Datenschnitte

Für die Studie KarMMa-3 erfolgten folgende Datenschnitte:

- Datenschnitt vom 15.02.2022: Präspezifizierte erste Zwischenanalyse (IA1) zur Futility-Analyse, bei der das Data Safety Monitoring Board (DSMB) die Weiterführung der Studie ohne Änderungen empfahl,
- Datenschnitt vom 18.04.2022: Präspezifizierte zweite Zwischenanalyse (IA2) des Primärendpunktes PFS und des sekundären Endpunktes ORR, einschließlich Verträglichkeit und PRO Analyse. Der sekundären Endpunkt OS konnte die Signifikanzschwelle nicht überschreiten, somit wurde der Endpunkt nicht entblindet.
- Datenschnitt vom 28.04.2023: Präspezifizierte finale PFS Analyse nach Erreichen von 289 PFS Ereignissen. Der sekundäre Endpunkt OS konnte die Signifikanzschwelle zudem überschreiten.

Für die Nutzenbewertung wird der Datenschnitt vom 28.04.2023 als relevant betrachtet und im vorliegenden Dossier dargestellt. Es handelt sich hierbei um den aktuellen Datenschnitt, der auch OS Daten beinhaltet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p -Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

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 gegenüber der Variation methodischer Faktoren. Mögliche Sensitivitätsanalysen können z. B. die Auswertungen von Endpunkten anhand von verschiedenen Analysesets umfassen. Für die Nutzenbewertung herangezogene und dargestellte Sensitivitätsanalysen für die Studie KarMMA-3 umfassen folgende:

- Verwendung der Zensierungsregel der FDA anstelle der Zensierungsregel der EMA für die Auswertung des Endpunkts PFS
- Verwendung der in der Nutzenbewertung geforderten Responseschwellen von 15 % für die Responderanalysen der Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität ermittelt anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20

Tabelle 4-4 zeigt die Zensierungsregeln der EMA und FDA im Vergleich. Tabelle 4-5 zeigt die präspezifizierten MID der Studie KarMMA-3. Die Ergebnisse für die Sensitivitätsanalysen sind im Anhang 4-G aufgeführt.

Tabelle 4-4: Zensierungsregeln der EMA und der FDA für den Endpunkt PFS

Szenario	Zensierungsregeln der EMA		Zensierungsregeln der FDA	
	Zensierung/ Ereignis	Zeitpunkt	Zensierung/ Ereignis	Zeitpunkt
Keine Erhebung nach Baseline aber am Leben	Zensierung	Randomisierung	Zensierung	Randomisierung
<u>Tod oder dokumentierte PD:</u>				
Tod im Zeitraum der ersten beiden geplanten Untersuchungen	Ereignis	Todeszeitpunkt	Ereignis	Todeszeitpunkt
PD oder Tod direkt nach zwei (oder mehr) fehlenden aufeinanderfolgenden geplanten Untersuchungen	Zensierung	Letzter adäquater Auswertungszeitpunkt mit keinem Nachweis für PD; falls die ersten beiden Bewertungen fehlen, wurde der Zeitpunkt der Randomisierung gewählt	Ereignis	Dokumentierte PD oder Todeszeitpunkt, je nachdem was früher eintrat
Sonstige	Ereignis	Dokumentierte PD oder Todeszeitpunkt,	Ereignis	Dokumentierte PD oder Todeszeitpunkt

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

Szenario	Zensierungsregeln der EMA		Zensierungsregeln der FDA	
	Zensierung/ Ereignis	Zeitpunkt	Zensierung/ Ereignis	Zeitpunkt
		je nachdem was früher eintrat		
PD oder Tod nach dem Beginn der Einnahme einer neuen Myelom-Therapie in beiden Behandlungsarmen	Zensierung	Letzter adäquater Auswertungszeitpunkt mit einem Nachweis für keine PD vor Beginn der neuen Therapie	Ereignis	PD oder Todeszeitpunkt
Keine beobachtete PD und kein Tod	Zensierung	Letzter adäquater Auswertungszeitpunkt mit einem Nachweis für keine PD	Zensierung	Letzter adäquater Auswertungszeitpunkt mit einem Nachweis für keine PD

Abkürzungen: EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency); FDA: Food and Drug Administration; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)

Tabelle 4-5: Im SAP präspezifizierten MID der Studie KarMMA-3

	MID	
	Verbesserung	Verschlechterung
EORTC QLQ-C30		
GHS/QoL	5	-5
Physische Funktion	2	-5
Fatigue	-4	5
Schmerz	-5	3
Kognitive Funktion	3	-1
EORTC QLQ-MY20		
Krankheitssymptome	-10	10
Nebenwirkungen	-10	10

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; MID: Klinisch relevanter Unterschied (Minimal Important Difference); GHS: Global Health Scale, QoL: Quality of Life; SAP: Statistischer Analysenplan (Statistical Analysis Plan); VAS: Visual Analogue Scale

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Um einen etwaigen Einfluss von Charakteristika der Patient:innen und weiteren Faktoren auf die Ergebnisse zu untersuchen, wurden Subgruppenanalysen im SAP der Studie vordefiniert und durchgeführt. Neben den für die stratifizierte Randomisierung verwendeten Faktoren

- Altersgruppe 1 (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)

- Anzahl vorausgegangene Therapien (2 vs. 3 oder 4)
- Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko (t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p): Vorhandensein dieser bekannten (aus Baseline- oder historischen zytogenetischen Ergebnissen) zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko vs. Fehlen oder unbekanntes Vorhandensein

wurden die folgenden Subgruppenfaktoren betrachtet:

- Altersgruppe 2 (< 65, 65-74, 75-84, ≥ 85 Jahre)
- Region (Nordamerika, Europa, Japan)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Abstammung 1 (Weiß vs. Nicht-Weiß)
- Abstammung 2 (Weiß, Asiatisch, Afroamerikanisch und Andere)
- Anti-CD38-Klasse (Daratumumab, Isatuximab und MOR202) refraktär (ja, nein)
- Doppelt refraktär (IMiD[®] und PI) (ja, nein)
- Dreifach refraktär (IMiD[®], PI, Anti-CD38-AK) (ja, nein)
- Daratumumab refraktär (ja, nein)
- Revidiertes ISS-Stadium bei Studienbeginn (I oder II, III)
- Tumorlast bei Baseline (Knochenmark % Plasmazellen ≥ 50%, < 50%)
- Extramedulläres Plasmazytom (ja, nein)

Die Darstellung der Subgruppen und Verwendung von Trennpunkten für die Subgruppenkategorien entspricht der Präspezifizierung im SAP. Subgruppenanalysen wurden nur dann durchgeführt, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens zehn Patient:innen umfasst und mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind. Es wird von einem möglichen Effekt des Subgruppenfaktors ausgegangen, wenn der p-Wert bei < 0,05 liegt.

Auf die Darstellung der Subgruppenergebnisse nach Ide-Cel Dosierungsstufen wurde verzichtet, da die entsprechenden Auswertungen nur für den Ide-Cel Behandlungsarm vorlagen und somit für die vergleichende Bewertung nicht relevant sind. Alle in der Studie gegebenen Dosierungsstufen sind von der Zulassung umfasst.

Die Darstellung aller nicht statistisch signifikanten Ergebnisse ist dem Anhang 4-G zu entnehmen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

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

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

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
KarMMa-3 (BB2121-MM-003) NCT03651128	ja	ja	laufend	Studiendauer: ca. 8 Jahre Voraussichtliches Studienende: April 2027	2:1 Randomisierung zu Behandlungsarm A oder Behandlungsarm B <u>Behandlungsarm A:</u> Ide-Cel <u>Behandlungsarm B:</u> Vergleichstherapie-regime nach dem Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals unter Berücksichtigung der vorangegangenen Therapieregime DPd oder DVd oder IRd oder Kd oder EPd
Abkürzungen: DPd: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason; DVd: Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason; EPd: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IRd: Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					

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

Stand der Information: 01.02.2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

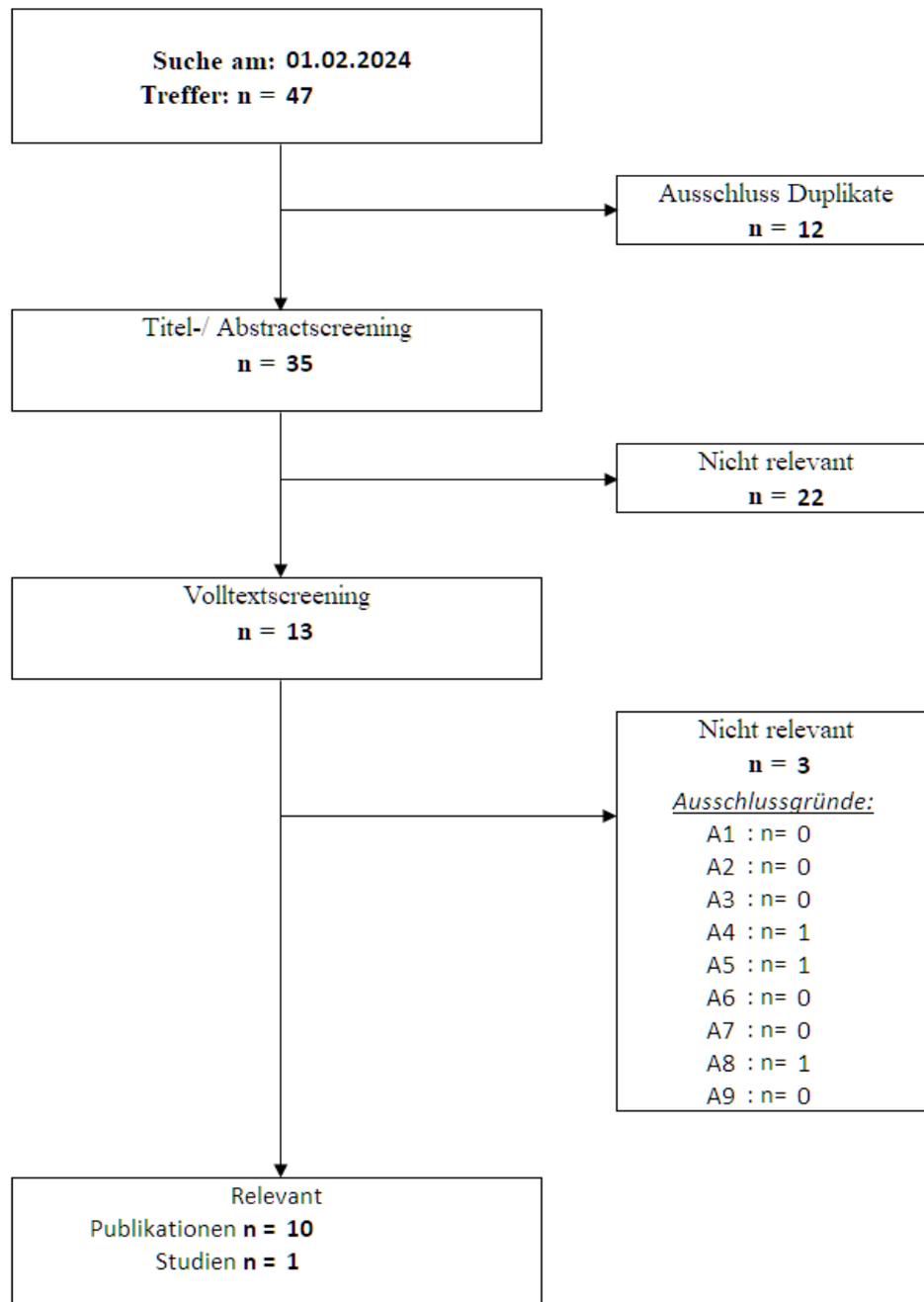


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

Um relevante Studien mit Ide-Cel zu identifizieren, fand am 01.02.2024 eine bibliografische Literaturrecherche nach RCT statt und erzielte insgesamt 47 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 12) wurden Titel und Abstract der 35 verbliebenen Publikationen gesichtet und unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien aus Tabelle 4-2 auf ihre Relevanz für die vorliegende Fragestellung beurteilt. Nach Ausschluss von 22 Publikationen wurden 13 Publikationen im Volltextscreening betrachtet. Dabei konnten zehn relevante Publikationen identifiziert werden. Es handelt sich hierbei um Publikationen zur Studie KarMMa-3.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) 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 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
KarMMa-3	ClinicalTrials.gov: NCT03651128 (ClinicalTrialsGOV 2022) EU-Clinical Trials: 2018-001023-38 (EU-Clinical Trials Register 2019) WHO-ICTRP: NCT03651128 (WHO ICTRP 2023)	ja	ja	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>Abkürzungen: ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; NCT: Number of Clinical Trails; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 01.02.2024

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 15.02.2024

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
KarMMa-3	ja	ja	nein	ja (BMS 2023a, 2023b)	ja (ClinicalTrials.gov 2022; EU-Clinical Trials Register 2019; WHO ICTRP 2023)	ja (Akhoundova Sanoyan D. 2022; Anderson, JR 2023; Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials 2018, 2019; Delforge M. 2020; Einsele H. 2019; Giralt S. 2023; Patel K. 2023; Rodriguez-Otero 2023; Tanenbaum B. 2023)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)</p>						

Die systematische Literaturrecherche sowie Registerrecherche wurde nach RCT durchgeführt. Insgesamt konnte einzig die Studie KarMMa-3 als für die vorliegende Nutzenbewertung relevant identifiziert werden.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-11: 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/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
KarMMA-3 (BB2121- MM-003)	RCT (2:1 Randomisierung), offen, parallel, multizentrisch	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit rezidiertem und refraktärem Multiplem Myelom, die zwei bis vier vorausgegangene Therapien, einschließlich Daratumumab, eines IMiD® und eines PI, erhalten und unter der letzten Therapie, oder 60 Tage nach Beenden eine Krankheitsprogression gezeigt haben. ECOG PS 0 oder 1	<u>Behandlungsarm A:</u> Ide-Cel einmalige Gabe von 150 – 450 x 10 ⁶ CAR-positive T- Zellen (n = 254) <u>Behandlungsarm B:</u> Vergleichstherapie- regime nach dem Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals unter Berücksichtigung der vorangegangenen Therapieregime DPd oder DVd oder IRd oder Kd oder EPd (n = 132)	Studiendauer ca. 8 Jahre (laufend) <u>Behandlungsarm A:</u> <i>Screeningphase:</i> Zeitraum vom Screening bis zur Randomisierung <i>Randomisierung</i> <i>Leukapherese</i> <i>(Optional: Myelom- Brückentherapie^a bis 14 Tage vor Behandlungsphase)</i> <i>Erhebung Baseline:</i> Bis 3 Tage vor oder am Tag der LDC <i>Behandlungsphase:</i> Zeitraum ab der LDC bis einschließlich der Infusion mit Ide-Cel <i>Nachbeobachtungsphase:</i> nach der Infusion mit Ide-Cel <u>Behandlungsarm B:</u> <i>Screeningphase:</i> Zeitraum vom Screening bis zur Randomisierung	Nordamerika (USA, Canada), Europa (Deutschland, Frankreich, Italien, UK, Belgien, Niederlande, Norwegen, Schweiz, Spanien) & Japan 4/2019 – Laufend	<u>primärer Endpunkt:</u> PFS <u>sekundäre Endpunkte:</u> OS ORR ^b CR ^b Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des -MY20 Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des -MY20 Verträglichkeit <u>Ergänzende Endpunkte:</u> TTR ^b DOR ^b

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

	<p><i>Randomisierung</i></p> <p><i>Erhebung Baseline:</i> Am ersten Tag des ersten Behandlungsmonats</p> <p><i>Behandlungsphase:</i> Zeitraum von Randomisierung bis PD oder Therapieabbruch</p> <p><i>Nachbehandlungsphase:</i> nach PD oder Therapieabbruch (<i>Optional nach PD:</i> Behandlungswechsel)</p> <p>Datenschnitte: DS: 18.04.2022 DS: 28.04.2023</p>
<p>MRD-Negativität^b</p> <p>EFS^b</p> <p>TTNT</p> <p>PFS2</p>	
<p>a: Erläuterungen zur Myelom-Brückentherapie sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen. b: Erhebung nach IMWG Kriterien und bewertet von einem unabhängigen Komitee (Independent Response Committee, IRC).</p> <p>Abkürzungen: CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); DPd: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason; DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); DVd: Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason; DS: Datenschnitt; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-free Survival); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; EPd: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IMiD[®]: Immunmodulator; IMWG: International Myeloma Working Group; IRd: Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n: Anzahl der Patient:innen; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival); PFS2: Progressionsfreies Überleben bis zur zweiten objektiven Progression oder Tod; PI: Proteasominhibitor; RCT: Randomized Controlled Trial; TTR: Zeit bis zum Ansprechen (Time-to-Response); TTNT: Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie (Time-to-Next-Treatment)</p>	

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

Studie	Intervention (Arm A)	Vergleichsarm (Arm B)	Vorbehandlung
KarMMa-3 (BB2121-MM-003)	<p><u>Ide-Cel:</u> einmalige Gabe ^a, 150 – 450 x 10⁶ CAR-positive T-Zellen</p>	<p><u>DPd</u> ^b:</p> <p>Daratumumab i.v. Anfangsdosis 16 mg/kg: - Monat 1 und 2: Tag 1, 8, 15 und 22 (28-Tage-Zyklus) - Monat 3 bis 6: Tag 1 und 15 (28-Tage-Zyklus) - Monat ≥ 7: Tag 1 (28-Tage-Zyklus)</p> <p>Pomalidomid p.o. 4 mg/Tag: - Tag 1 bis 21 (28-Tage-Zyklus)</p> <p>Dexamethason 40 mg (> 75 Jahre 20 mg): - Tag 1, 8, 15 und 22 (28-Tage-Zyklus) - an Tagen mit Daratumumab-Gabe: Alter ≤ 75 Jahre: Dexamethason 20 mg i.v. vor und 20 mg p.o. nach Daratumumab-Infusion; Alter > 75 Jahre: 20 mg i.v. vor Daratumumab-Infusion</p> <p><u>DVd</u> ^b:</p> <p>Daratumumab i.v. Anfangsdosis 16 mg/kg: - Monat 1 bis 3: an Tag 1, 8, 15 (21-Tage-Zyklus) - Monat 4 bis 8: an Tag 1 (21-Tage-Zyklus) - Monat ≥ 9: an Tag 1 (28-Tage-Zyklus)</p> <p>Bortezomib s.c. Anfangsdosis 1,3 mg/m²: - Monat 1 bis 8: an Tag 1, 4, 8 und 11 (21-Tage-Zyklus) - Bortezomib muss nach Monat 8 eingestellt werden</p> <p>Dexamethason Anfangsdosis 20 mg: - Monat 1 bis 8: an Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 (21-Tage-Zyklus) 20 mg i.v. vor und 20 mg p.o. nach Daratumumab-Infusion, an Tagen ohne Daratumumab 20 mg p.o.; bei Alter > 75 Jahre, Untergewicht (Body Mass Index, BMI < 18,5), schlecht kontrollierter Diabetes Mellitus oder vorherige Intoleranz/unerwünschtem Ereignis auf Steroid-Therapie: 20 mg wöchentlich - Dexamethason muss nach Monat 8 eingestellt werden</p>	<p><u>Ide-Cel:</u> Leukapherese (Gewinnung von Leukozyten zur patientenindividuellen Herstellung von Ide-Cel)</p> <p>LDC bestehend aus Cyclophosphamid 300 mg/m²/Tag und Fludarabin 30 mg/m²/Tag, jeweils i.v. verabreicht über 3 Tage (Tag -5, -4 und -3 vor der Infusion mit Ide-Cel)</p> <p>Bei Bedarf: Myelom-Brückentherapie^a zwischen Leukapherese und LDC</p> <p><u>Vergleichsarm:</u> Im Falle eines Behandlungswechsels: Leukapherese und bei Bedarf Myelom-Brückentherapie ^a, sowie LDC (wie unter Ide-Cel beschrieben)</p>

Studie	Intervention (Arm A)	Vergleichsarm (Arm B)	Vorbehandlung
		<p><u>IRd^b</u>:</p> <p>Ixazomib p.o. Anfangsdosis 4 mg/Tag an Tag 1, 8 und 15 (28-Tage-Zyklus) Lenalidomid p.o. 25 mg/Tag an Tag 1 bis 21 (28-Tage-Zyklus) Dexamethason 40 mg/Tag an Tag 1, 8, 15 und 22 (28-Tage-Zyklus)</p> <p><u>Kd^b</u>:</p> <p>Carfilzomib i.v.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 20 mg/m² an Tag 1 + 2 im ersten 28-Tage-Zyklus (Zyklus 1) - 56 mg/m² an Tag 8, 9, 15 und 16 in Zyklus 1 und an Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16 in den folgenden 28-Tage-Zyklus (Zyklus 2 und später) <p>Dexamethason 20 mg/Tag an Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 in wiederholenden 28-Tage-Zyklen</p> <p><u>EPd^b</u>:</p> <p>Elotuzumab i.v.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zyklus 1 und 2: 10 mg/kg an Tag 1, 8, 15 und 22 (28-Tage-Zyklus) - Zyklus ≥ 3: 20 mg/kg an Tag 1 (28-Tage-Zyklus) <p>Pomalidomid p.o. 4 mg/Tag an Tag 1 bis 21 (28-Tage-Zyklus) Dexamethason an Tag 1, 8, 15 und 22 eines jeden Zyklus bei Alter ≤ 75 Jahre: in Wochen mit Elotuzumab-Gabe 28 mg p.o. + 8 mg i.v. und in Wochen ohne Elotuzumab-Gabe 40 mg p.o.; bei Alter > 75 Jahre: in Wochen mit Elotuzumab-Gabe 8 mg p.o. + 8 mg i.v. und in Wochen ohne Elotuzumab-Gabe 20 mg p.o.</p>	
<p>a: Erläuterungen zur Myelom-Brückentherapie sind Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.</p> <p>b: Die Gabe der Vergleichstherapien erfolgte gemäß geltender Fachinformationen. Zu geringfügigen Abweichungen kam es bei Daratumumab das i.v. verabreicht wurde sowie bei Dexamethason, das abwechselnd i.v. und p.o. verabreicht wurde. Bei DVd erfolgt die wöchentliche Gabe von Daratumumab zudem über eine Zeitraum von Monat 1 bis 3. Diese geringfügigen Abweichungen wirken sich jedoch nicht auf die Wirksamkeit der Therapieregime aus.</p> <p>Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); DPd: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason; DVd: Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason; EPd: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IRd: Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason; i.v.: intravenös; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); p.o.: peroral (per os); s.c.: subkutan</p>			

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie KarMMa-3
(Datenschnitt 28.04.2023)

	Ide-Cel N = 254	Vergleichstherapien N = 132	Gesamt N = 386
Demografische Charakteristika			
Alter (Jahre)			
N	254	132	386
Mittelwert	61,5	61,4	61,5
Median	63,0	63,0	63,0
Min; Max	30; 81	42; 83	30; 83
Altersgruppe, n (%)			
< 65 Jahre	150 (59,1)	78 (59,1)	228 (59,1)
≥ 65 Jahre	104 (40,9)	54 (40,9)	158 (40,9)
≥ 65 – < 75 Jahre	92 (36,2)	45 (34,1)	137 (35,5)
≥ 75 – < 85 Jahre	12 (4,7)	9 (6,8)	21 (5,4)
Geschlecht, n (%)			
Männlich	156 (61,4)	79 (59,8)	235 (60,9)
Weiblich	98 (38,6)	53 (40,2)	151 (39,1)
Abstammung, n (%)			
Indigene Einwohner Amerikas oder Alaskas	1 (0,4)	0	1 (0,3)
Asiatisch	7 (2,8)	5 (3,8)	12 (3,1)
Schwarz oder Afroamerikanisch	18 (7,1)	18 (13,6)	36 (9,3)
Weiß	172 (67,7)	78 (59,1)	250 (64,8)
Nicht berichtet	54 (21,3)	27 (20,5)	81 (21,0)
Andere	2 (0,8)	3 (2,3)	5 (1,3)
Region, n (%)			
Nordamerika	144 (56,7)	82 (62,1)	226 (58,5)
Europa	106 (41,7)	45 (34,1)	151 (39,1)
Japan	4 (1,6)	5 (3,8)	9 (2,3)
Krankheitsspezifische Charakteristika und vorausgegangene Therapien			
ECOG PS, n (%)			
0	120 (47,2)	66 (50,0)	186 (48,2)
1	133 (52,4)	62 (47,0)	195 (50,5)
2	0	3 (2,3)	3 (0,8)
3	1 (0,4)	1 (0,8)	2 (0,5)
Messbare Erkrankung zu Baseline gemäß IRC, n (%)			
Ja	250 (98,4)	131 (99,2)	381 (97,8)
Nein	4 (1,6)	1 (0,8)	5 (1,3)

	Ide-Cel N = 254	Vergleichstherapien N = 132	Gesamt N = 386
Messbare Erkrankung zu Baseline gemäß IMWG, n (%)			
Ja	236 (92,9)	129 (97,7)	365 (94,6)
Nein	16 (6,3)	3 (2,3)	19 (4,9)
Zeit seit der ersten Diagnose (in Jahren)			
N	251	131	382
Mittelwert	4,73	5,07	4,85
Median	4,10	4,00	4,10
Min; Max	0,6; 21,8	0,7; 17,7	0,6; 21,8
ISS-Stadium zu Baseline (abgeleitet^a), n (%)			
Stadium I	144 (56,7)	88 (66,7)	232 (60,1)
Stadium II	72 (28,3)	24 (18,2)	96 (24,9)
Stadium III	38 (15,0)	19 (14,4)	57 (14,8)
Unbekannt oder nicht berichtet	0	1 (0,8)	1 (0,3)
Revidiertes ISS-Stadium zu Baseline (abgeleitet^b), n (%)			
Stadium I	50 (19,7)	26 (19,7)	76 (19,7)
Stadium II	150 (59,1)	82 (62,1)	232 (60,1)
Stadium III	31 (12,2)	14 (10,6)	45 (11,7)
Unbekannt oder nicht berichtet	23 (9,1)	10 (7,6)	33 (8,5)
Zytogenetische Risikogruppe zu Baseline, n (%)			
Hohes Risiko	107 (42,1)	61 (46,2)	168 (43,5)
del(17p)	66 (26,0)	42 (31,8)	108 (28,0)
t(4;14)	43 (16,9)	18 (13,6)	61 (15,8)
t(14;16)	8 (3,1)	4 (3,0)	12 (3,1)
Kein hohes Risiko	114 (44,9)	55 (41,7)	169 (43,8)
Unbekannt oder nicht berichtet	33 (13,0)	16 (12,1)	49 (12,7)
Andere zytogenetische Anomalien			
1q Amplifikation	124 (48,8)	51 (38,6)	175 (45,3)
13q14 Deletion	85 (33,5)	40 (30,3)	125 (32,4)
1p Deletion	17 (6,7)	8 (6,1)	25 (6,5)
13q34 Monosomie	51 (20,1)	27 (20,5)	78 (20,2)
t(14;20)	2 (0,8)	3 (2,3)	5 (1,3)
Vorausgegangene Radiotherapie für Multiples Myelom, n (%)			
Ja	90 (35,4)	46 (34,8)	136 (35,2)
Nein	164 (64,4)	86 (65,2)	250 (64,8)
Vorausgegangene Chirurgie für Multiples Myelom, n (%)			
Ja	19 (7,5)	10 (7,6)	29 (7,5)
Nein	235 (92,5)	122 (92,4)	357 (92,5)

	Ide-Cel N = 254	Vergleichstherapien N = 132	Gesamt N = 386
Vorausgegangene autologe Stammzellentransplantation, n (%)			
Ja	214 (84,3)	114 (86,4)	328 (85,0)
1 Transplantation	167 (65,7)	87 (65,9)	254 (65,8)
> 1 Transplantation	47 (18,5)	27 (20,5)	74 (19,2)
Nein	40 (15,7)	18 (13,6)	58 (15,0)
Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien, n (%)			
2	78 (30,7)	39 (29,5)	117 (30,3)
3	95 (37,4)	49 (37,1)	144 (37,3)
4	81 (31,9)	44 (33,3)	125 (32,4)
Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien pro Jahr seit Diagnose, n (%)			
N	251	131	382
Mittelwert	0,84	0,81	0,83
Median	0,68	0,65	0,67
Min; Max	0,1; 5,2	0,2; 3,4	0,1; 5,2
Refraktäritätsstatus, n (%)			
IMiD®	224 (88,2)	124 (93,9)	348 (90,2)
Lenalidomid	186 (73,2)	104 (78,8)	290 (75,1)
Pomalidomid	127 (50,0)	70 (53,0)	197 (51,0)
Thalidomid	10 (3,9)	2 (1,5)	12 (3,1)
Proteasom-inhibitor (PI)	189 (74,4)	95 (72,0)	284 (73,6)
Bortezomib	112 (44,1)	60 (45,5)	172 (44,6)
Carfilzomib	104 (40,9)	43 (32,6)	147 (38,1)
Ixazomib/Ixazomib Citrat	35 (13,8)	23 (17,4)	58 (15,0)
Anti-CD38-Antikörper	242 (95,3)	124 (93,9)	366 (94,8)
Daratumumab	242 (95,3)	123 (93,2)	365 (94,6)
Isatuximab	1 (0,4)	1 (0,8)	2 (0,5)
Andere	24 (9,4)	20 (15,2)	44 (11,4)
Elotuzumab	18 (7,1)	16 (12,1)	34 (8,8)
Selinexor	3 (1,2)	3 (2,3)	6 (1,6)
Panobinostat	3 (1,2)	1 (0,8)	4 (1,0)
Daratumumab refraktär, n (%)			
Ja	242 (95,3)	123 (93,2)	365 (94,6)
Nein	12 (4,7)	9 (6,8)	21 (5,4)
Anti-CD38-Antikörper refraktär, n (%)			
Ja	242 (95,3)	124 (93,9)	366 (94,8)
Nein	12 (4,7)	8 (6,1)	20 (5,2)
Doppel-refraktär (IMiD® und PI), n (%)			
Ja	169 (66,5)	91 (68,9)	260 (67,4)
Nein	85 (33,5)	41 (31,1)	126 (32,6)

	Ide-Cel N = 254	Vergleichstherapien N = 132	Gesamt N = 386
Dreifach-refraktär (IMiD®, PI, Anti-CD38-Antikörper), n (%)			
Ja	164 (64,9)	89 (67,4)	253 (65,5)
Nein	90 (35,4)	43 (32,6)	133 (34,5)
Penta-refraktär ^c, n (%)			
Ja	15 (5,9)	5 (3,8)	20 (5,2)
Nein	239 (94,1)	127 (96,2)	366 (94,8)
Refraktär auf die letzte Therapie, n (%)			
Ja	253 (99,6)	132 (100,0)	385 (99,7)
Nein	1 (0,4)	0	1 (0,3)
Knochenläsionen, n (%)			
Ja	194 (76,4)	104 (78,8)	298 (77,2)
Nein	59 (23,2)	28 (21,2)	87 (22,5)
Unbekannt oder nicht berichtet	1 (0,4)	0	1 (0,3)
Vorliegen von EMP, n (%)			
Ja	61 (24,0)	32 (24,2)	93 (24,1)
Nein	192 (75,6)	100 (75,8)	292 (75,6)
Unbekannt oder nicht berichtet	1 (0,4)	0	1 (0,3)
Tumorlast (Knochenmark Plasmazellen), n (%)			
Niedrig (< 50 %)	172 (67,7)	90 (68,2)	262 (67,9)
Hoch (≥ 50 %)	71 (28,0)	34 (25,8)	105 (27,2)
Unbekannt oder nicht berichtet	11 (4,3)	8 (6,1)	19 (4,9)
Beta-2-Mikroglobulin (mg/L)			
N	254	131	385
Mittelwert	3,84	3,60	3,76
Median	3,10	2,80	3,00
Min; Max	1,2; 26,3	1,4; 15,3	1,2; 26,3
Beta-2-Mikroglobulin, n (%)			
< 3,5 mg/L	153 (60,2)	90 (68,2)	243 (63,0)
3,5 bis < 5,5 mg/L	63 (24,8)	22 (16,7)	85 (22,0)
≥ 5,5 mg/L	38 (15,0)	19 (14,4)	57 (14,8)
a: Basierend auf Albumin und Beta-2-Mikroglobulin zu Baseline.			
b: Basierend auf ISS-Stadium zu Baseline, zytogenetischer Faktoren und Serum Lactatdehydrogenase.			
c: Refraktär auf Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib und Daratumumab.			
Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMP: Extramedulläres Plasmozytom; ImiD®: Immunmodulator; IMWG: International Myeloma Working Group; INR: International Normalized Ratio; IRC: Independent Response Committee; ISS: International Staging System; N: Gesamtzahl der Patient:innen; n: Anteil der Patient:innen; Max: Maximum; Min: Minimum; PI: Proteasominhibitor;			

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

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

KarMMa-3 (BB2121-MM-003)

Bei der Studie KarMMa-3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ide-Cel bei Patient:innen mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mit zwei bis vier vorausgegangenen Myelom-Therapien einschließlich Daratumumab, einem IMiD[®] und einem PI behandelt wurden und unter der letzten Therapie, oder 60 Tage nach Abschluss der letzten Therapie, eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Der primäre Endpunkt der Studie KarMMa-3 war das PFS bewertet von einem IRC anhand der IMWG Kriterien. Weitere Details zu den untersuchten patient:innenrelevanten Endpunkten sind in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Ein unabhängiges DSMB führte im Verlauf der Studie regelmäßige Überprüfungen zur Sicherheit, Wirksamkeit, Protokolldurchführung sowie zur wissenschaftlichen Validität und Integrität der Studie durch (siehe auch Anhang 4-E).

Studiendesign

Die Studie umfasste eine Screeningphase, eine Behandlungsphase und eine Nachbeobachtungsphase. Das Studienschema ist in Abbildung 2 dargestellt.

Screeningphase

Die Screeningphase umfasste den Zeitraum vom Screening bis zur Verabreichung der Intervention oder Vergleichstherapie. Zunächst wurden die Patient:innen, nach Einholung der Einverständniserklärung, einem Screening unterzogen, bei dem die Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie überprüft wurden. Danach erfolgte die stratifizierte Randomisierung im Verhältnis 2:1 in die zwei Behandlungsarme Ide-Cel und Vergleichstherapie mittels Interactive Response Technology (IRT). Stratifizierungsfaktoren waren das Alter der Patient:innen (< 65; ≥ 65), die Anzahl der vorangegangenen Therapien (zwei vs. drei oder vier) und das Vorhandensein von zytogenetischen Anomalien mit hohem Risiko (definiert als t[4;14], t[14;16] oder del[17p]; vorhanden vs. nicht vorhanden oder unbekannt).

Behandlungsarm A: Ide-Cel

Das Screening fand statt, sobald dem Studienzentrum ein Herstellungszeitraum von Ide-Cel zugewiesen wurde und ein Leukapherese-Termin bestätigt wurde. Bei Eignung wurden von den Patient:innen per Leukapherese PBMC zur Herstellung von Ide-Cel aus dem Blut gewonnen. Ide-Cel ist eine autologe CAR-T-Zelltherapie und wird individuell für die Patient:innen hergestellt. In der Studie KarMMA-3 konnte Ide-Cel erfolgreich für 98,8 % der Patient:innen im Behandlungsarm A hergestellt werden.

Eine Myelom-Brückentherapie zur Krankheitskontrolle des Multiplen Myeloms war nach Ermessen der behandelnden Ärzt:innen zwischen Leukapherese und LDC möglich. Voraussetzung war, dass die letzte Gabe der Myelom-Brückentherapie ≥ 14 Tage vor Beginn der LDC erfolgen musste. Als Myelom-Brückentherapie konnte bis zu ein Zyklus DPd oder DVd oder IRd oder Kd oder EPd, in Abhängigkeit von der letzten Myelom-Therapie der Patient:innen, verabreicht werden. Insgesamt erhielten 83,9 % der Patient:innen im Behandlungsarm A eine Myelom-Brückentherapie, die im Median 22 Tage dauerte. Um die Sicherheit und Eignung der Patient:innen mit Myelom-Brückentherapie für die Durchführung der LDC zu gewährleisten, wurde eine weitere Krankheitsbeurteilung entsprechend der initialen Ausgangsuntersuchungen (Baseline) innerhalb von 72 Stunden vor Beginn der LDC durchgeführt. Diese umfasste eine erneute Myelom-Stadieneinteilung (Re-staging) sowie die Bestimmung der wichtigsten Laborparameter und eine erneute Knochenmarksuntersuchung.

Behandlungsarm B: Vergleichstherapien

Eine Vorbehandlung der Patient:innen wurde nicht durchgeführt.

Behandlungsphase

Behandlungsarm A: Ide-Cel

Die Behandlungsphase umfasste den Zeitraum ab der LDC bis einschließlich der Infusion mit Ide-Cel. Die LDC wurde an drei aufeinanderfolgenden Tagen, beginnend fünf Tage vor der geplanten Infusion mit Ide-Cel durchgeführt. Die LDC bestand aus einer 30-minütigen i.v. Gabe von Cyclophosphamid (300 mg/m^2) gefolgt von Fludarabin (30 mg/m^2). Nach einer zweitägigen Pause erfolgte die einmalige Infusion mit Ide-Cel. Der Gesundheitszustand der Patient:innen durfte sich bis zur Infusion mit Ide-Cel nicht klinisch signifikant verschlechtern haben. Eine Verzögerung der Infusion mit Ide-Cel war bei einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes der Patient:innen gemäß Studienprotokoll möglich. Ide-Cel wurde im Median in einer Dosis von 445×10^6 CAR-T-Zellen intravenös infundiert. Die Dosierung erfolgte gemäß Fachinformation (siehe Abschnitt 4.2.1), der Anteil der Patient:innen, die eine nicht zulässige Dosierung erhalten haben, lag bei 1,3 %. Die Zeit zwischen Leukapherese und der Infusion mit Ide-Cel betrug im Median 49 Tage.

Behandlungsarm B: Vergleichstherapien

Die Auswahl der Kombinationstherapie erfolgte abhängig von der zuletzt erhaltenen Myelom-Therapie der Patient:innen durch das fachärztlichen Prüfpersonals. Ein Behandlungszyklus wurde für DPd, IRd, Kd und EPd mit 28 Tagen definiert. Bei Behandlung mit DVd waren es 21 Tage für die ersten acht Monate und ab dem neunten Monat 28 Tage. Die jeweilige Behandlung erfolgte gemäß der gültigen Fachinformation. Zu geringfügigen, klinisch nicht

relevanten, Abweichungen kam es bei der Behandlung mit DPd und DVd. Die Therapieschemata sind in Tabelle 4-12 dargestellt. Die Patient:innen verblieben auf der Vergleichstherapie bis zur dokumentierten PD, Auftreten einer inakzeptablen Toxizität oder Rücknahme der Einverständniserklärung.

Für Patient:innen aus dem Vergleichsarm bestand die Möglichkeit eines Behandlungswechsels zu Ide-Cel. Der Behandlungswechsel war auf Anfrage des fachärztlichen Prüfpersonals nach festgestellter PD gemäß IMWG Kriterien (Kumar 2016) durch ein IRC und bestätigter Eignung für eine Behandlung mit Ide-Cel möglich. Es bestand die Option einer Myelom-Brückentherapie zur Krankheitskontrolle des Multiplen Myeloms, nach Ermessen der behandelnden Ärzt:innen zwischen Leukapherese und LDC. Voraussetzung war, dass die letzte Gabe der Myelom-Brückentherapie ≥ 14 Tage vor Beginn der LDC erfolgen musste. Als Myelom-Brückentherapien konnten Kortikosteroide, Alkylanzien, IMiD[®], PI und/oder Anti-CD38-Antikörper als Mono- oder Kombinationstherapien eingesetzt werden, entsprechend der Entscheidung des prüfenden Fachpersonals. Eine Infusion mit Ide-Cel erhielten 74 (56,0 %) Patient:innen aus dem Behandlungsarm B (siehe Anhang 4-E).

Nachbeobachtungsphase

PFS Nachbeobachtung

Während des Zeitraumes der PFS Nachbeobachtung erfolgten Kontrolluntersuchungen zur Beurteilung der Wirksamkeit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, monatlich für 24 Monate und danach alle drei Monate. Die Beobachtung erfolgte in beiden Studienarmen bis zum Eintreten einer PD oder eines Studienabbruchs. Eine PFS-Abschlussuntersuchung erfolgte sieben Tage danach. Im Behandlungsarm B wurden Patient:innen mit einem Behandlungsabbruch vor Eintreten einer PD weiterhin bis zum Eintreten einer PD nachbeobachtet. Der Beginn einer neuen Myelom-Therapie vor Eintreten einer PD war nicht vorgesehen.

Verträglichkeits-Nachbeobachtung

Behandlungsarm A: Ide-Cel

Zur engmaschigen Monitorierung und dem Management von potenziell auftretenden UE wie dem CRS oder Neurotoxizitäten, verblieben die Patient:innen ab dem Tag der Infusion von Ide-Cel (Tag 1) bis Tag 15 nach der Infusion im Krankenhaus. Die Erhebung zur Verträglichkeit erfolgte die ersten sechs Monate vollumfänglich, auch für Patient:innen mit PD innerhalb dieser ersten sechs Monate. Ab dem siebten Monat wurden bis 28 Tage nach der PFS-Abschlussuntersuchung alle UE vom Grad ≥ 3 , alle SUE und alle UESI erhoben.

Behandlungsarm B: Vergleichstherapien

Die Erhebung zur Verträglichkeit erfolgte die ersten sechs Monate vollumfänglich, auch für Patient:innen mit PD innerhalb dieser ersten sechs Monate. Ab dem siebten Monat wurden bis 28 Tage nach der PFS-Abschlussuntersuchung, oder 28 Tage nach der Untersuchung zum Behandlungsende, alle UE vom Grad ≥ 3 , alle SUE und alle UESI erhoben. Die Untersuchung zum Behandlungsende erfolgte innerhalb von sieben Tagen nach Abschluss der Vergleichstherapie. Bei Therapieabbruch aus anderen Gründen erfolgt eine Nachbeobachtung bis zur PD.

Überlebens- und Langzeit-Nachbeobachtung

Nach den 28 Tagen Nachbeobachtung hinsichtlich der Verträglichkeit nach der PFS-Abschlussuntersuchung (oder dem Therapieende) wurden Patient:innen beider Behandlungsarme (einschließlich derer, die eine PD auf die nachfolgende Myelom-Therapie aufweisen) bis zum Ende der Studie auf ihr Überleben hin nachbeobachtet. Alle Patient:innen wurden hinsichtlich des Überlebens, der Lebensqualität, nachfolgender Myelom-Therapien einschließlich einer PD und des Auftretens von Sekundärmalignomen, alle drei Monate bis zum Studienende nachbeobachtet. Darüber hinaus wurden für beide Behandlungsarme bis zum Ende der Studie alle UE vom Grad ≥ 3 , alle SUE, alle UESI und die damit verbundenen Begleitmedikationen und -anwendungen erfasst. Patient:innen aus dem Behandlungsarm B die eine Infusion mit Ide-Cel erhalten haben, wurden mindestens bis drei Monate nach der Infusion vollumfänglich nachbeobachtet. Alle UE vom Grad ≥ 3 , alle SUE und alle UESI wurden bis zum Ende der Studie nachbeobachtet. Das Studienende wurde auf fünf Jahre nach der Randomisierung der letzten Patient:in festgelegt.

Die mediane Nachbeobachtungsdauer der Studie KarMMa-3 ist in Tabelle 4-14 dargestellt. Im Ide-Cel Arm eingeschlossene Patient:innen, die keine Infusion mit Ide-Cel erhalten konnten, wurden bis 30 Tage ab der letzten Studienprozedur (z. B. Leukapherese, LDC, Myelom-Brückentherapie) hinsichtlich der Verträglichkeit nachbeobachtet. Progressionsfreie Patient:innen wurden bis zu fünf Jahre nachbeobachtet.

Tabelle 4-14: Übersicht zur medianen Nachbeobachtungsdauer der Studie KarMMa-3 (Datenschnitt 28.04.2023)

	Ide-Cel N = 254	Vergleichstherapien N = 132
Nachbeobachtungsdauer in Monaten – Gesamt		
Mittelwert (STD)	32,5 (7,04)	31,9 (7,62)
Median	31,0	30,4
Min; Max	14,8; 47,8	12,7; 47,7
Datenschnitt: 28.04.2023		
Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtanzahl der Patient:innen; STD: Standardabweichung (Standard Deviation)		

Nach Austritt aus der Studie (z. B. durch Abbruch der Studie durch die Patient:innen, der Entscheidung durch das ärztliche Fachpersonal, dem Abschluss der Nachbeobachtungsphase oder einer PD) werden alle mit Ide-Cel behandelten Patient:innen angehalten, an der separaten LTFU-Studie GC-LTFU-001 teilzunehmen. In der Studie GC-LTFU-001 werden mögliche Langzeitnebenwirkungen im Zusammenhang mit Ide-Cel erfasst, die Sicherheit des viralen Vektors überprüft und der Krankheitsstatus, Lebensqualität, Überlebensstatus und nachfolgende Myelom-Therapien erfasst. Entsprechend den behördlichen Richtlinien werden die Patient:innen in der Studie GC-LTFU-001 ab dem Zeitpunkt der letzten Infusion mit Ide-Cel bis zu 15 Jahre nachbeobachtet.

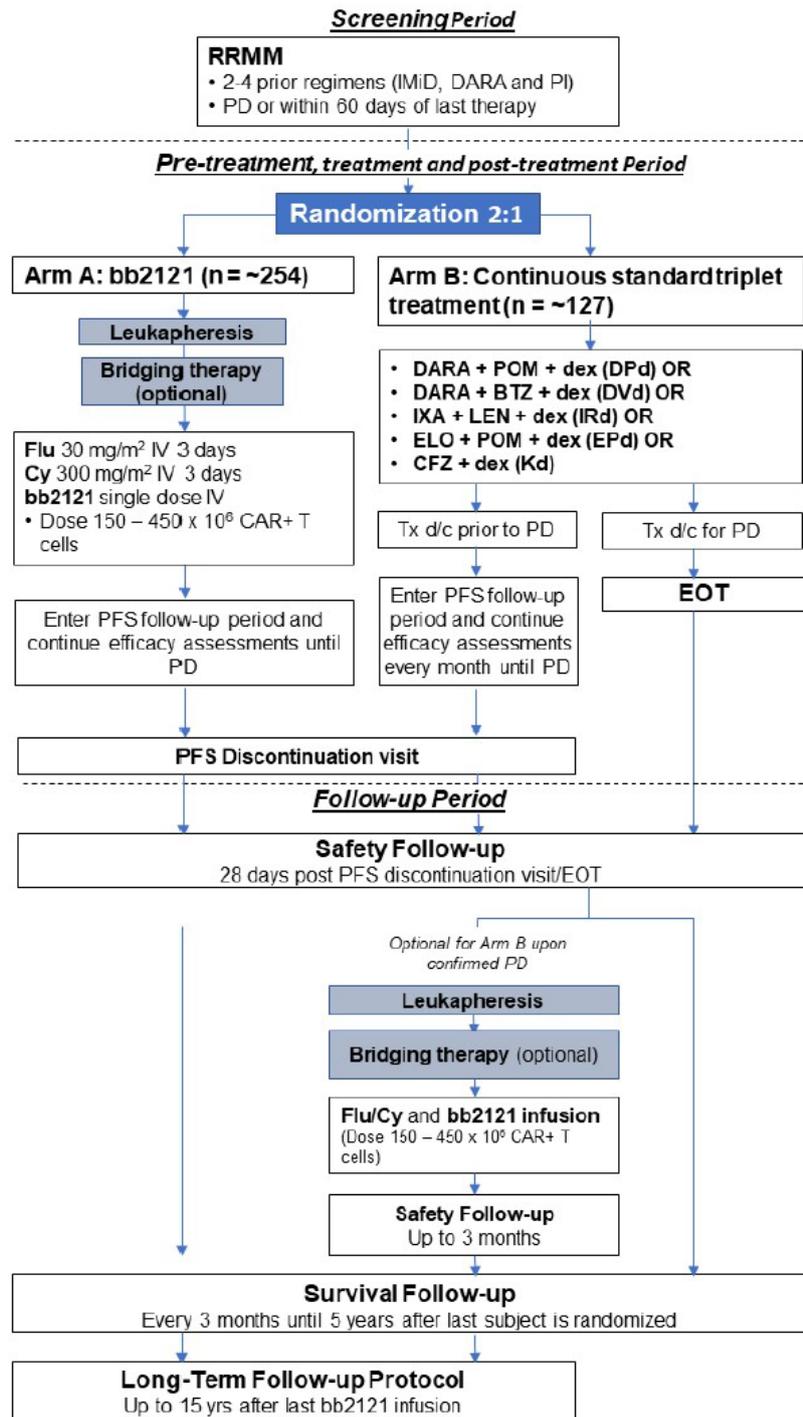


Abbildung 2: Studienschema der Studie KarMMa-3, basierend auf dem Studienprotokoll (BMS 2021).

Abkürzungen: BTZ: Bortezomib; CFZ: Carfilzomib; Cy: Cyclophosphamid; DARA: Daratumumab; DPd: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason; DVd: Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason; d/c: Studienabbruch (Discontinuation); dex: Dexamethason; EPd: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason; ELO: Elotuzumab; EOT: Behandlungsende (End of Treatment); Flu: Fludarabin; IMiD[®]: Immunmodulator; IRd: Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason; IV: Intravenös; IXA: Ixazomib; LEN: Lenalidomid; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PFS: Progressionsfreies Überleben; PI: Proteasominhibitor; POM: Pomalidomid; RRMM: Rezidiv und/oder Refraktäres Multiples Myelom; Tx: Behandlung

Datenschnitte

Gemäß dem SAP waren zwei PFS-Zwischenanalysen präspezifiziert: eine Futility-Analyse und eine Superiority-Analyse. Der Datenschnitt für die Superiority-Analyse erfolgte am 18.04.2022 und beinhaltete keine Daten zum OS, da diese weiterhin verblindet waren. Die finale PFS-Analyse war präspezifiziert bei Erreichen von ca. 289 PFS-Ereignissen, der Datenschnitt erfolgte am 28.04.2023. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der finale Datenschnitt dargestellt. Es handelt sich hierbei um den aktuellen Datenschnitt, der auch OS-Daten beinhaltet.

Studienpopulation

In die Studie KarMMa-3 wurden erwachsene Patient:innen mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom eingeschlossen, die zwei bis vier vorausgegangene Myelom-Therapien, darunter Daratumumab, ein IMiD[®] und einen PI, erhalten haben. Zudem mussten alle Patient:innen refraktär gegenüber der letzten Therapie sein. Refraktärität wurde definiert als dokumentierte PD während der Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach Abschluss der letzten Therapie entsprechend den IMWG Kriterien (Kumar 2016).

Für die Studie KarMMa-3 wurden insgesamt 490 Patient:innen hinsichtlich ihrer Eignung für die Studie gescreent. Davon wurden 386 Patient:innen 2:1 randomisiert, 254 Patient:innen wurden dem Behandlungsarm A (Ide-Cel) und 132 Patient:innen dem Behandlungsarm B (Vergleichstherapien) zugewiesen. Von den Patient:innen im Behandlungsarm A (Ide-Cel) erhielten 249 (98,0 %) eine Leukapherese, 227 (89,4 %) eine LDC und 225 (88,6 %) eine Infusion mit Ide-Cel. Von den 132 Patient:innen im Behandlungsarm B erhielten 43 (32,6 %) DPd, 7 (5,3 %) DVd, 22 (16,7 %) IRd, 30 (22,7 %) Kd und 30 (22,7 %) EPd. 56,0 % (74 / 132) der Patient:innen aus dem Behandlungsarm B erhielten eine Infusion mit Ide-Cel nach Progression unter konventioneller Therapie. Insgesamt sind im Zeitraum von der Randomisierung bis zum Datenschnitt 118 (46,5 %) Patient:innen unter Ide-Cel und 38 (28,8 %) Patient:innen unter den Vergleichstherapien aus der Studie ausgeschieden (siehe Tabelle 4-15). Die graphische Darstellung des Patientenflusses nach CONSORT findet sich in Anhang 4-E.

Insgesamt zeigte sich eine ausgewogene Verteilung der Baseline-Charakteristika zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die Baseline-Charakteristika der Patient:innen in der Studie KarMMa-3 können wie folgt beschrieben werden: Das mediane Alter betrug in beiden Behandlungsarmen 63 Jahre. Alle Patient:innen (100 %) waren, gemäß der Einschlusskriterien, bereits mit je einem Wirkstoff aus den drei Hauptsubstanzklassen, der IMiD[®], der PI und der Anti-CD38-Antikörper, vorbehandelt und somit dreifach-exponiert. Entsprechend der Anzahl der Therapielinien, erhielten im Ide-Cel Behandlungsarm 30,7 % der Patient:innen zwei vorausgegangene Myelom-Therapien, 37,4 % drei und 31,9 % vier vorausgegangene Myelom-Therapien; im Behandlungsarm B betraf dies jeweils 29,5 %, 37,1 % und 33,3 % der Patient:innen. Zusätzlich wiesen die Patient:innen ein insgesamt hohes Maß an Therapierefraktärität auf. Eine Refraktärität auf die letzte Therapie zeigte sich im Ide-Cel Behandlungsarm bei 99,6 % und im Behandlungsarm B bei 100 % der Patient:innen. Insgesamt waren 66,5 % der Patient:innen im Ide-Cel Behandlungsarm und 68,9 % im

Behandlungsarm B doppel-refraktär (gegenüber IMiD[®] und PI), 64,6 % der Patient:innen im Ide-Cel Behandlungsarm und 67,4 % der Patient:innen im Behandlungsarm B waren dreifach-refraktär (gegenüber IMiD[®], PI und Anti-CD38-Antikörper). Eine Refraktärität gegenüber Daratumumab lag bei 95,3 % der Patient:innen im Ide-Cel Behandlungsarm und bei 93,2 % der Patient:innen im Behandlungsarm B vor. Die Studie KarMMa-3 schließt zudem Patient:innen mit Risikofaktoren ein, die zu einer erschwerten Behandlung führen. Ein EMP lag in 24,0 % der Patient:innen im Ide-Cel Behandlungsarm und in 24,2 % der Patient:innen im Behandlungsarm B vor. Ein hohes zytogenetisches Risiko hatten 42,1 % der Patient:innen im Ide-Cel Behandlungsarm und 46,2 % der Patient:innen im Behandlungsarm B. Eine hohe Tumormast zeigten 28,0 % der Patient:innen im Ide-Cel Behandlungsarm und 25,8 % der Patient:innen im Behandlungsarm B. Die Baseline-Charakteristika der Patient:innen sind in Tabelle 4-13 dargestellt.

Tabelle 4-15: Übersicht zu Studienabbrüchen bis zum Datenschnitt (28.04.2023) der Studie KarMMa-3

	Ide-Cel N = 254	Vergleichstherapien N = 132
Patient:innen mit Studienabbruch - Gesamt, n (%)	118 (46,5)	38 (28,8)
Tod, n (%)	94 (37,0)	25 (18,9)
Ärztliche Entscheidung, n (%)	1 (0,4)	0
Rückzug der Einverständniserklärung, n (%)	23 (9,1)	13 (9,8)
Patient:innen die in der Studie nach Randomisierung verbleiben ohne Erhalt eines Therapieregimens, n (%)	3 (1,2)	0
Studienabbruch nach Randomisierung ohne Erhalt von Ide-Cel / Vergleichstherapie, n (%)	26 (10,2)	6 (4,5)
Tod, n (%)	21 (8,3)	2 (1,5)
Rückzug der Einverständniserklärung, n (%)	5 (2,0)	4 (3,0)
Studienabbruch nach Randomisierung ohne Erhalt einer Leukapherese, n (%)	5 (2,0)	n.z.
Tod, n (%)	3 (1,2)	
Rückzug der Einverständniserklärung, n (%)	2 (0,8)	
Behandelte Population	249 (98,0)	126 (95,5)
Patient:innen die in der Studie nach Leukapherese verbleiben ohne Erhalt von LDC	3 (1,2)	n.z.
Studienabbruch nach Leukapherese, n (%)	19 (7,6)	n.z.
Tod, n (%)	16 (6,4)	
Rückzug der Einverständniserklärung, n (%)	3 (1,2)	
Patient:innen die in der Studie nach LDC verbleiben ohne Erhalt von Ide-Cel, n (%)	0	n.z.
Studienabbruch nach LDC und vor Infusion mit Ide-Cel, n (%)	2 (0,8)	n.z.
Tod, n (%)	2 (0,8)	

	Ide-Cel N = 254	Vergleichstherapien N = 132
Safety Population	225 (88,6)	126 (95,5)
Studienabbruch nach Erhalt der Ide-Cel Infusion / Vergleichstherapie, n (%)	92 (40,9)	32 (25,4)
Tod, n (%)	73 (32,4)	23 (18,3)
Ärztliche Entscheidung, n (%)	1 (0,4)	0
Rückzug der Einverständniserklärung, n (%)	18 (8,0)	9 (7,1)
Studienabbruch während der Behandlungsphase, n (%)	0	119 (94,4)
Unerwünschte Ereignisse, n (%)	0	1 (0,8)
Tod, n (%)	0	5 (4,0)
Krankheitsprogression, n (%)	0	106 (84,1)
Rückzug der Einverständniserklärung, n (%)	0	7 (5,6)
Studienabbruch während PFS Follow-up, n (%)	17 (7,6)	1 (0,8)
Tod, n (%)	15 (6,7)	1 (0,8)
Ärztliche Entscheidung, n (%)	1 (0,4)	0
Rückzug der Einverständniserklärung, n (%)	1 (0,4)	0
Studienabbruch während OS Follow-up, n (%)	75 (33,3)	18 (14,3)
Tod, n (%)	58 (25,8)	16 (12,7)
Rückzug der Einverständniserklärung, n (%)	17 (7,6)	2 (1,6)
Datenschnitt: 28.04.2023 Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); N: Gesamtanzahl der Patient:innen, n: Anteil der Patient:innen, n.z.: Nicht zutreffend; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)		

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie KarMMa-3 wurde unter anderem in Deutschland und primär in westlichen Industrieländern (USA, Kanada, Belgien, Frankreich, Spanien, Italien, UK, Niederlande, Norwegen, Schweiz, Japan) durchgeführt. Der Großteil der Patient:innen (53,6 % der gesamten ITT-Population) stammt aus US-amerikanischen Studienzentren, 5,2 % der gesamten ITT-Population aus deutschen Studienzentren. Es liegen somit Daten zu Patient:innen aus deutschen Studienzentren, sowie aus zahlreichen westlichen Industrieländern vor, in denen der medizinische Versorgungsstandard, mit dem in Deutschland vergleichbar ist. Zudem gibt es keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Studienergebnisse auch unter Berücksichtigung der demographischen Daten und der Charakteristika der eingeschlossenen Patient:innen 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 4-16: 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			
KarMMa-3	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie KarMMa-3 entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2023b). Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Die Randomisierung wurde adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung erfolgte über ein IRT-System nach präspezifizierten Stratifizierungsfaktoren. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP präspezifiziert waren oder gemäß der Verfahrensordnung des G-BA berichtet wurden. Die Studie hat ein offenes Design, was in der Indikation aufgrund der Therapiesituation und der Verschiedenartigkeit der Therapien erforderlich ist. Um möglichen Verzerrungen vorzubeugen bzw. diese zu minimieren, wurden Endpunktbewertungen und Datenauswertung grundsätzlich verblindet durchgeführt. Die Möglichkeit etwaiger Verzerrungen für subjektive erhobene Endpunkte wird im Rahmen der endpunktspezifischen Bewertung diskutiert.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität				Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Verträglichkeit
		Ansprechen	PFS	Sympto- matik	Gesund- heits- zustand		
KarMMa-3	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Abkürzungen: PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial);

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle

Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

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

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

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

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

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

vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität (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 4-18: Operationalisierung von OS in der Studie KarMMa-3

Studie	Operationalisierung
KarMMa-3	<p>Das OS wurde definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes jeglicher Ursache.</p> <p><u>Zensierung:</u> Patient:innen, die zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch am Leben waren oder nicht mehr nachbeobachtet wurden (Lost-to-Follow-up), wurden zum letzten Zeitpunkt zu dem bekannt war, dass sie noch lebten, zensiert. Patient:innen, bei welchen ein Nachbeobachtungstermin bestätigte, dass sie zum Zeitpunkt des entsprechenden Datenschnitts noch am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p><u>Analyse:</u> Das OS wurde auf Basis der ITT-Population ausgewertet. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der Kaplan-Meier Methodik. Das mediane OS wurde zusammen mit den zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI berichtet. Zudem wurden die Kaplan-Meier Kurven dargestellt. Der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen erfolgte mittels stratifiziertem Log-Rank-Test; das Hazard Ratio und das zugehörige 95 %-KI wurden berechnet mittels stratifizierter Cox-Regression. Zur Berücksichtigung des möglichen Behandlungswechsels aus Behandlungsarm B nach Ide-Cel (Behandlungsarm A), wurden Sensitivitätsanalysen zur Adjustierung des Effektschätzers durchgeführt. Hierbei wurden gemäß Präspezifizierung im Studienprotokoll das 2-Stage-Weibull-Modell und die RPSFT-Methode verwendet. Darüber hinaus wurde die von der EMA im Zulassungsverfahren zusätzlich geforderte IPCW-Methode angewandt.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Das OS wurde kontinuierlich alle 3 Monate bis Studienende (5 Jahre nach Randomisierung des letzten Studienteilnehmers) erhoben Dies gilt auch nach Studienabbruch aufgrund PD, Rücknahme des Einverständnisses oder Auftreten einer Toxizität. Bei Patient:innen die Ide-Cel erhalten haben, erfolgt ein Follow-up bis zu 15 Jahre innerhalb der separaten Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie (GC-LTFU-001).</p> <p><u>Datenschnitt:</u> Es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 28.04.2023 dargestellt.</p> <p>Abkürzungen: EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IPCW: Inverse Probability of Censoring Weighting; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); RPSFT: Rank Preserving Structural Failure Time</p>

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
KarMMA-3	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie KarMMA-3 wurde als RCT durchgeführt und weist somit auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotential auf. Der Endpunkt wurde nach objektiven Kriterien erfasst und ergebnisunabhängig auf Basis der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patient:innen umfasst. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP präspezifiziert waren. Durch die Möglichkeit des Behandlungswechsels aus dem Behandlungsarm B nach Krankheitsprogression zu Behandlungsarm A, kann eine Verzerrung des Vergleichs der Behandlungsarme - potenziell zuungunsten von Ide-Cel - nicht vollständig ausgeschlossen werden. Es wurden keine sonstigen Faktoren, die zur Verzerrung führen können, identifiziert. (Tabelle 4-19).

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.

Hauptanalyse

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt OS für die Studie KarMMA-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Ide-Cel				Vergleichstherapien				Ide-Cel vs. Vergleichstherapien
N	Patient:innen mit Ereignissen (%)	Zensierte Patient:innen n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^c [95% KI]	N	Patient:innen mit Ereignissen (%)	Zensierte Patient:innen n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^c [95% KI]	HR ^a [95% KI] p-Wert ^b
254	106 (41,7)	148 (58,3)	41,36 [30,95, n.v.]	132	74 (56,1)	58 (43,9)	37,95 [23,39, n.v.]	1,012 [0,731; 1,400] 0,5287
Gesamtüberlebensrate in % (SE)^d								
Erhebungszeitpunkte				Ide-Cel N = 254		Vergleichstherapien N = 132		
Monat 1				99,2 (0,6)		99,2 (0,8)		
Monat 2				96,0 (1,2)		97,7 (1,3)		
Monat 3				94,9 (1,4)		97,7 (1,3)		
Monat 6				88,1 (2,0)		93,1 (2,2)		
Monat 12				75,1 (2,7)		80,6 (3,5)		
Monat 18				67,9 (2,9)		65,4 (4,2)		
Monat 24				64,6 (3,0)		57,6 (4,5)		
Monat 36				55,1 (3,6)		52,7 (4,7)		
Datenschnitt: 28.04.2023								
a: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p).								
b: Einseitiger Log-Rank-Test stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p).								
c: Kaplan-Meier Methode								
d: Berechnung nach Greenwood								
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; KI: Konfidenzintervall; n.v.: Nicht verfügbar; N: Anzahl Patient:innen; n: Anteil an Patient:innen; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); SE: Standardfehler (Standard Error)								

Für den Endpunkt OS zeigte sich in der ITT-Population der Studie KarMMa-3 (Datenschnitt: 28.04.2023) in der Hauptanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 1,012; 95 %-KI: [0,731; 1,400]; p = 0,5287).

Bis zum Datenschnitt verstarben in der ITT-Population der Studie KarMMa-3 41,7 % der Patient:innen im Ide-Cel Behandlungsarm und 56,1 % im Behandlungsarm B. Die mediane Überlebenszeit betrug unter Ide-Cel 41,4 Monate und bei Behandlungsarm B 37,9 Monate (siehe Tabelle 4-20).

Die Kaplan-Meier Kurve für die Hauptanalyse des OS ist in Abbildung 3 dargestellt.

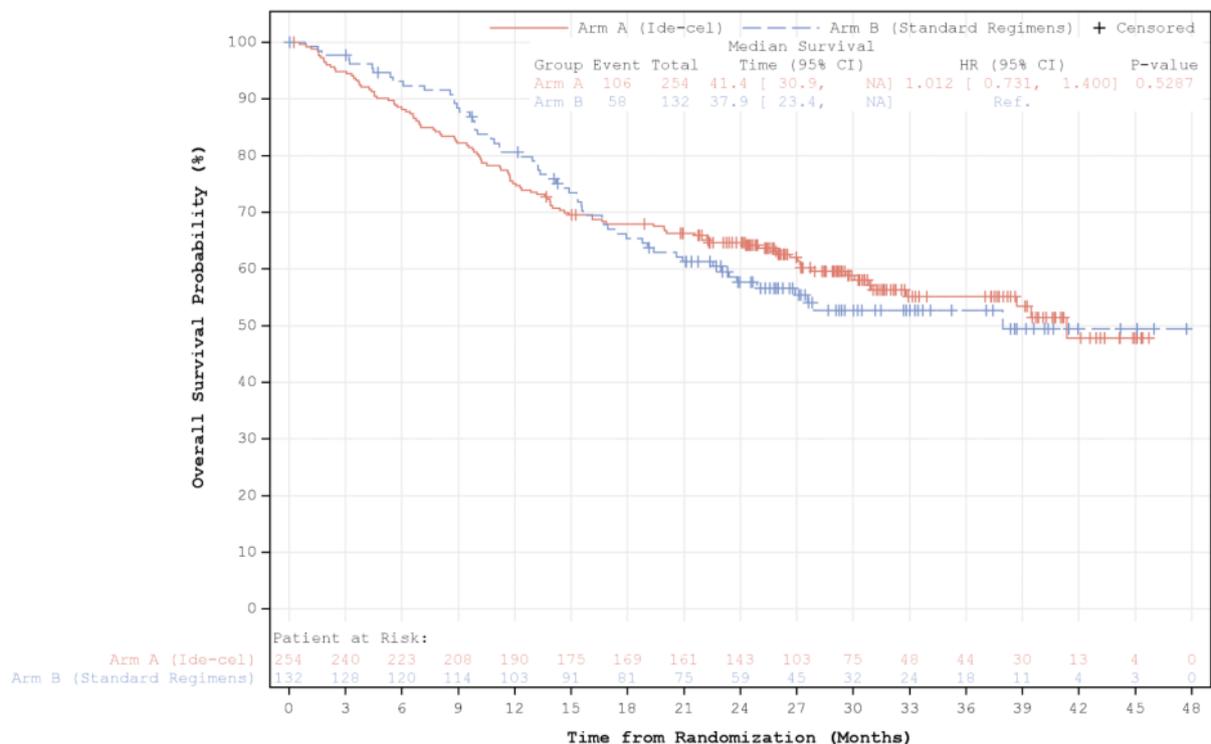


Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve für das OS für die Studie KarMMa-3 (Datenschnitt: 28.04.2023)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); HR: Hazard Ratio; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)

Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben, adjustiert für den Behandlungswechsel

Patient:innen aus dem Behandlungsarm B hatten die Möglichkeit eines Behandlungswechsels nach einer PD gemäß IRC-Bewertung nach IMWG Kriterien. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts traf dies auf 74 Patient:innen (56,1 %) der ITT-Population aus Behandlungsarm B zu. Die mediane Zeit von Randomisierung bis zur Infusion mit Ide-Cel als nachfolgende Therapie betrug hierbei 8,1 Monate mit einer Zeitspanne von 2,9 bis 36,7 Monaten.

Da dieser mögliche Behandlungswechsel einen Einfluss auf den Behandlungseffekt darstellt, wurden mit den unter Tabelle 4-18 beschriebenen präspezifizierten Methoden Sensitivitätsanalysen zur Adjustierung der Effektschätzer durchgeführt. Zusätzlich erfolgte auf Ersuchen der EMA während des Zulassungsverfahrens eine zusätzliche Post-hoc Analyse mittels IPCW-Methode, um den Behandlungseffekt auf das OS abzuschätzen, wenn kein Behandlungswechsel stattgefunden hätte.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt OS, adjustiert für den Behandlungswechsel (2-Stage-Weibull-Modell) mit Rezensierung, für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

2-Stage-Weibull-Modell ^a								
Multiplikativer Beschleunigungsfaktor [KI] ^b				0,345 [0,167; 0,659]				
Ide-Cel				Vergleichstherapien				Ide-Cel vs. Vergleichstherapien
N	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Zensierte Patient: innen n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^e [95% KI]	N	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Zensierte Patient: innen n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^e [95% KI]	HR ^c [95% KI] ^b p-Wert ^d
254	106 (41,7)	148 (58,3)	41,4 [30,9; n.v.]	132	41 (31,1)	91 (68,9)	n.v. [12,3; n.v.]	0,685 [0,446; 1,091] 0,0292
Gesamtüberlebensrate in % (SE) ^f								
Erhebungszeitpunkte			Ide-Cel N = 254	Vergleichstherapien N = 132				
Monat 6			88,1 (2,0)	91,5 (2,4)				
Monat 12			75,1 (2,7)	63,5 (5,1)				
Monat 18			67,9 (2,9)	n.v.				
Monat 24			64,6 (3,0)	n.v.				
Monat 36			55,1 (3,6)	n.v.				
Datenschnitt: 28.04.2023								
a: Analyse nach Anpassung mit multiplikativen Beschleunigungsfaktor und mit Rezensierung.								
b: Zweiseitiges Konfidenzintervall berechnet mittels Bootstrap Methode.								
c: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p).								
d: Log-Rank-Test stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p).								
e: Kaplan-Meier Methode								
f: Berechnung nach Greenwood.								
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat;								
KI: Konfidenzintervall; n.v.: Nicht verfügbar; N: Anzahl Patient:innen; n: Anteil an Patient:innen;								
OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); SE: Standardfehler (Standard Error)								

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt OS, adjustiert für den Behandlungswechsel (RPSFT-Modell) mit Rezensierung, für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

RPSFT-Modell ^a								
Kontrafaktischer Faktor [KI] ^b				-0,250 [-0,791; 0,931]				
Ide-Cel				Vergleichstherapien				Ide-Cel vs. Vergleichstherapien
N	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Zensierte Patient: innen n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^e [95% KI]	N	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Zensierte Patient: innen n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^e [95% KI]	HR ^c [95% KI] ^b p-Wert ^d
254	106 (41,7)	148 (58,3)	41,4 [30,9; n.v.]	132	58 (43,9)	74 (56,1)	27,6 [21,7; n.v.]	0,870 [0,581; 1,878] 0,2032
Gesamtüberlebensrate in % (SE) ^f								
Erhebungszeitpunkte			Ide-Cel N = 254	Vergleichstherapien N = 132				
Monat 6			88,1 (2,0)	93,1 (2,2)				
Monat 12			75,1 (2,7)	78,9 (3,6)				
Monat 18			67,9 (2,9)	62,7 (4,3)				
Monat 24			64,6 (3,0)	53,6 (4,9)				
Monat 36			55,1 (3,6)	39,1 (8,6)				
Datenschnitt: 28.04.202								
a: Analyse nach Anpassung mit kontrafaktischen Faktor und mit Rezensierung.								
b: Zweiseitiges Konfidenzintervall berechnet anhand Bootstrap Methode.								
c: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p).								
d: Log-Rank-Test stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p).								
e: Kaplan-Meier Methode								
f: Berechnung nach Greenwood.								
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat;								
KI: Konfidenzintervall; n.v.: Nicht verfügbar; N: Anzahl Patient:innen; n: Anteil an Patient:innen;								
OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); RPSFT: Rank Preserving Structural Failure Time; SE: Standardfehler (Standard Error)								

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt OS, adjustiert für den Behandlungswechsel (IPCW-Methode), für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

IPCW-Methode ^d						
Ide-Cel			Vergleichstherapien			Ide-Cel vs. Vergleichstherapien
N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Zensierte Patient:innen n (%)	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Zensierte Patient:innen ^c n (%)	HR ^a [95% KI] ^b p-Wert ^a
254	148 (58,3)	106 (41,7)	132	100 (75,8)	32 (24,2)	0,745 [0,509; 1,215] 0,071
Gesamtüberlebensrate in % (SE) ^e						
Erhebungszeitpunkte		Ide-Cel N = 254		Vergleichstherapien N = 132		
Monat 6		90,2 (1,6)		85,5 (2,7)		
Monat 12		75,8 (2,6)		65,8 (4,8)		
Monat 18		68,6 (2,9)		56,5 (5,6)		
Monat 24		64,1 (3,0)		51,0 (6,0)		
Monat 36		54,7 (3,5)		40,1 (6,6)		
Datenschnitt: 28.04.2023						
a: Zeitabhängiges Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p).						
b: Bootstrap-Methode						
c: Zensierung erfolgte bei Behandlungswechslern zum Zeitpunkt der Leukapherese.						
d: Baseline Faktoren beinhalten Alter, Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien, zytogenetisches Risiko, dreifach-refraktär Status, Tumorlast, extramedulläres Plasmozytom Status. Zeitabhängige Faktoren beinhalten ECOG-Status, LDH-Wert, PD-Status.						
e: Berechnung nach Greenwood.						
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IPCW: Inverse Probability of Censoring Weighting; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LDH: Lactatdehydrogenase; n.v.: Nicht verfügbar; N: Anzahl Patient:innen; n: Anteil an Patient:innen; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); SE: Standardfehler (Standard Error)						

Nach Adjustierung zur Berücksichtigung des möglichen Behandlungswechsels von Behandlungsarm B nach Ide-Cel, zeigte sich in der ITT-Population der Studie KarMMa-3 über alle Sensitivitätsanalysen hinweg ein konsistenter Trend eines Überlebensvorteils zugunsten von Ide-Cel.

Die Sensitivitätsanalyse mittels 2-Stage-Weibull-Modell zeigte anhand des Log-Rank Tests einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil zugunsten von Ide-Cel ($p = 0,0292$), mit einer medianen Überlebenszeit von 41,4 Monaten im Ide-Cel Behandlungsarm. Die mediane Überlebenszeit konnte für Behandlungsarm B nicht berechnet werden. Das adjustierte HR liegt bei 0,685 (95 %-KI: [0,446; 1,091]).

In der Sensitivitätsanalyse mittels RPSFT-Modell zeigte sich ein positiver, statistisch nicht signifikanter, Trend zugunsten von Ide-Cel (HR = 0,870; 95 %-KI: [0,581; 1,878]; $p = 0,2032$), mit einer medianen Überlebenszeit von 41,4 Monaten im Ide-Cel Behandlungsarm gegenüber 27,6 Monaten in Behandlungsarm B. In der zusätzlichen, im Zulassungsverfahren geforderten, Analyse mittels IPCW-Methode zeigte sich ebenfalls ein positiver, statistisch nicht signifikanter Trend zugunsten von Ide-Cel (HR = 0,745; 95 %-KI: [0,509; 1,215]; $p = 0,071$).

Die Kaplan-Meier Kurven zu den Sensitivitätsanalysen sind nachfolgend dargestellt (siehe Abbildung 4 bis Abbildung 6).

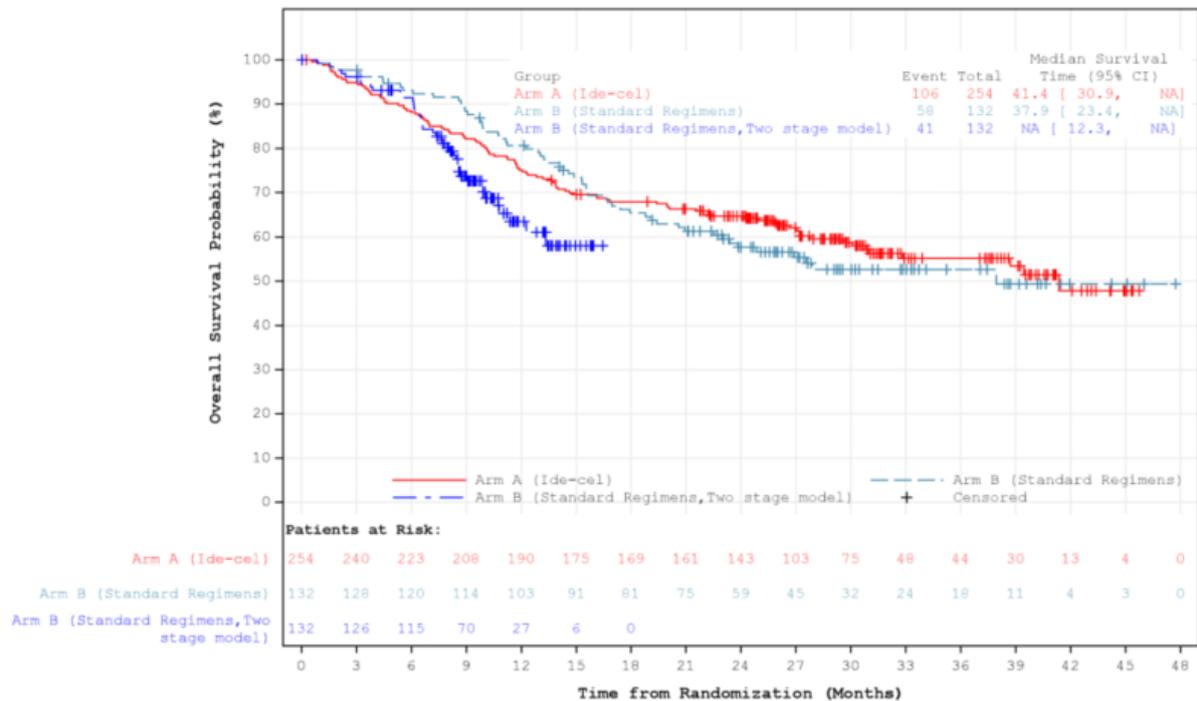


Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve für das OS – adjustiert für den Behandlungswechsel (2-Stage-Weibull-Modell) mit Rezensierung für die Studie KarMMA-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)

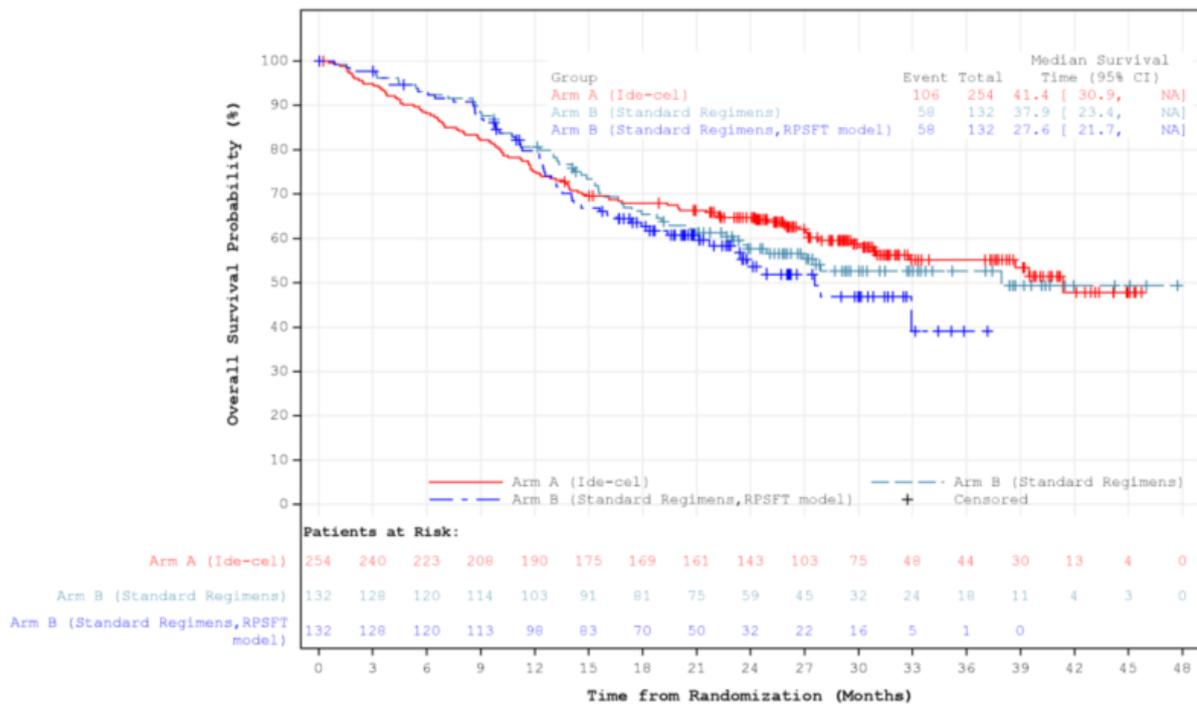


Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve für das OS – adjustiert für den Behandlungswechsel (RPSFT-Modell) mit Rezensierung für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); RPSFT: Rank Preserving Structural Failure Time

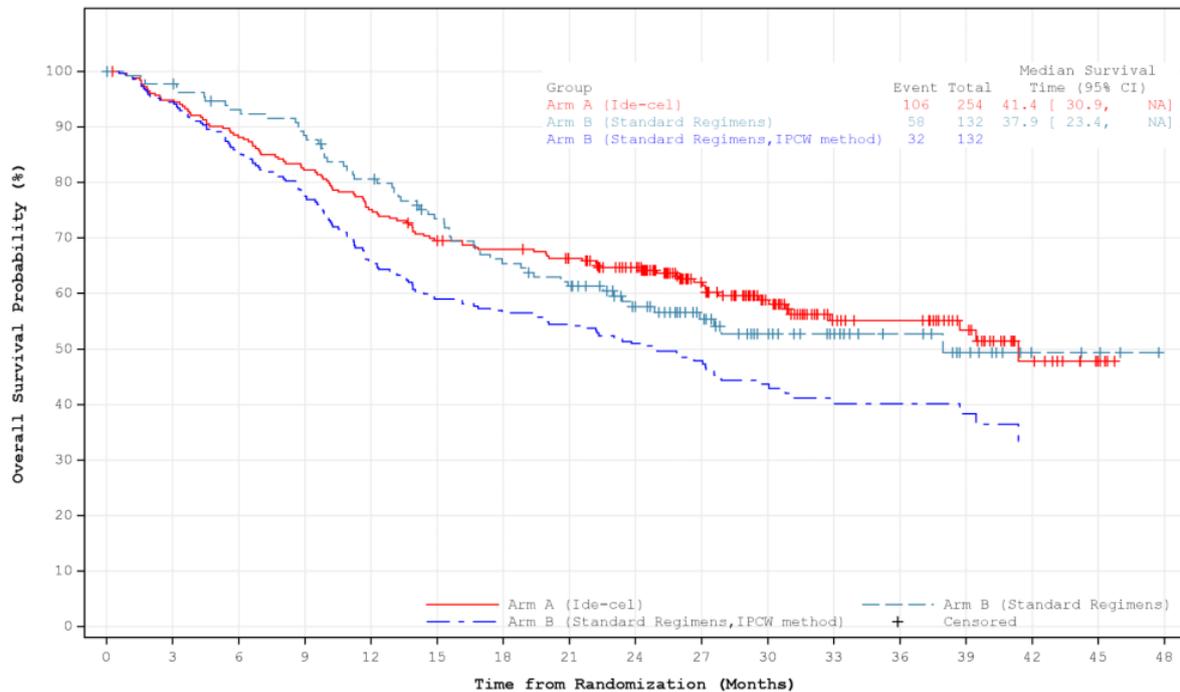


Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve für das OS – adjustiert für den Behandlungswechsel (IPCW-Methode) für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); IPCW: Inverse Probability of Treatment Weighting

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.

Meta-Analysen

Es liegt mit der Studie KarMMa-3 nur eine relevante Studie vor. Eine Meta-Analyse kann somit nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie KarMMa-3 auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutiert. Die Ergebnisse des Endpunktes OS ergeben keine weiteren Aspekte, die eine Übertragbarkeit einschränken würden.

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 Ansprechen gemäß IMWG Kriterien – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung des Ansprechens in der Studie KarMMa-3

Studie	Operationalisierung
KarMMa-3	<p>Das Ansprechen wurde für die Nutzenbewertung primär in Form des Gesamtansprechens und des CR untersucht und durch Auswertungen zum TTR, DOR und zur MRD-Negativität ergänzt. Die Bewertung des Ansprechens des Tumors erfolgte durch ein IRC nach IMWG Kriterien (Kumar 2016).</p> <p><u>Hauptanalyse: Gesamtansprechen</u> Das Gesamtansprechen wurde in Form der ORR auf Basis der ITT-Population ausgewertet. Die ORR war definiert als der Anteil der randomisierten Patient:innen, die als bestes Ansprechen ein PR oder besser (d. h. stringentes komplettes Ansprechen (sCR), CR, sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR) oder PR) erreicht haben („Responder“), gemessen an der gesamten Analysepopulation. Die Analyse erfolgte für die Bewertung durch das IRC nach den IMWG Kriterien. Patient:innen, die erst nach einer nachfolgenden Myelom-Therapie (einschließlich Behandlungswechsel) ein Ansprechen erlangten, wurden nicht im Zähler aber im Nenner der ORR als Teil der ITT-Population eingeschlossen.</p> <p><u>Hauptanalyse: Komplettes Ansprechen oder besser</u> Das CR wurde in Form der Rate des kompletten Ansprechens (CRR) auf Basis der ITT-Population ausgewertet. Die CRR war definiert als der Anteil der Patient:innen, die ein CR oder besser erreichten („Responder“), gemessen an der gesamten Analysepopulation. Die Analyse erfolgte anhand der Bewertung durch das IRC nach den IMWG Kriterien. Patient:innen, die erst nach einer nachfolgenden Myelom-Therapie (einschließlich Behandlungswechsel) ein CR erreichten, wurden nicht im Zähler aber im Nenner der CR als Teil der ITT-Population eingeschlossen.</p> <p><u>Ergänzende Analyse: Zeit bis zum Ansprechen</u> Die TTR wurde für die Patient:innen aus der ITT-Population, die basierend auf den IMWG Kriterien ein PR oder besseres Ansprechen (d. h. sCR, CR, VGPR oder PR) erreichten („Responder“), ausgewertet und dargestellt. Die Analyse erfolgte anhand der Bewertung durch das IRC nach den IMWG Kriterien. Die TTR war definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines Ansprechens (PR oder besseres Ansprechen). Die Auswertung erfolgte rein deskriptiv, d. h. unter Angabe der mittleren und medianen Zeit bis zur Dokumentation eines PR oder eines besseren Ansprechens. Zudem wurde die TTR für Patient:innen, die ein CR oder besseres Ansprechen erreichten, dargestellt.</p> <p><u>Ergänzende Analyse: Dauer des Ansprechens</u> Die DOR wurde für die Patient:innen aus der ITT-Population, die basierend auf den IMWG Kriterien ein PR oder besseres Ansprechen erreichten („Responder“), ausgewertet und dargestellt. Die DOR war definiert als der Zeitraum vom ersten dokumentierten Ansprechen (PR oder besseres Ansprechen) bis zur ersten Dokumentation einer PD oder Tod. Patient:innen mit einem Ansprechen („Responder“), welche keine PD zeigten oder starben, wurden zum letzten adäquaten Auswertungszeitpunkt zensiert. Für die primäre Analyse wurde die Bewertung durch das IRC und die Zensierungsregel der EMA berücksichtigt. Die Analysen nach der Zensierungsregel der FDA wurde als Sensitivitätsanalyse im Anhang 4-G dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Ergänzende Analyse: MRD-Negativität</u> Die MRD-Negativität wurde in der ITT-Population ausgewertet. Die MRD-Negativität wurde anhand von 3 Sensitivitätsleveln bestimmt und war dabei definiert als < 1 in 10^{-4}, < 1 in 10^{-5} oder < 1 in 10^{-6} kernhaltigen Zellen nach den IMWG Kriterien, gemessen mittels NGS. Die Auswertung der MRD-Negativität erfolgte für alle Sensitivitätslevel für alle Patient:innen der ITT-Population unabhängig vom Ansprechen und darüber hinaus für Patient:innen, die ein \geq CR und eine MRD-Negativität innerhalb von 3 Monaten vor Erreichen einer \geq CR bis zum Zeitpunkt der PD oder des Todes erreicht haben.</p> <p><u>Analyse</u> Die Analyse der dichotomen Endpunkte (ORR, CR und MRD-Negativität) erfolgte mittels stratifizierter Mantel-Haenszel Methode, die dazugehörigen zweiseitigen 95 %-KI wurden angegeben. Die Auswertung der DOR erfolgte mittels Kaplan-Meier Methodik und war beschränkt auf die Patient:innen, die ein objektives Ansprechen erreichen konnten. Ebenfalls beschränkt auf die Patient:innen mit Ansprechen war die Auswertung der TTR.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Das Ansprechen wurde in den ersten 25 Monaten monatlich, danach alle 3 Monate und zur PFS-Abschlussuntersuchung (Ide-Cel Arm) und dem Ende der Behandlung (Vergleichsarm) erhoben. Der MRD-Status wurde zum Screening, zwischen Leukapherese und LD-Chemotherapie und zu Monat 2, 7 und 13 bei Patient:innen im Ide-Cel Behandlungsarm, zum Zeitpunkt des Screenings und zu Monat 2, 7 und 13 bei Patient:innen im Behandlungsarm B nach Verabreichung der ersten Dosis, unabhängig vom Ansprechen nach IMWG Kriterien erhoben. Zusätzlich erfolgte die Erhebung in beiden Behandlungsarmen zum Zeitpunkt des Erreichens einer CR oder sCR, sowie zum Zeitpunkt der PD nach IMWG Kriterien.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> Es wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 28.04.2023 dargestellt.</p>
	<p>Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency); FDA: Food and Drug Administration; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Response Committee; ORR: Gesamtansprechrates (Overall Response Rate); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LD: Lymphozytendepletion; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); NGS: Next Generation Sequencing; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); sCR: Stringentes komplettes Ansprechen (Stringent Complete Response); TTR: Zeit bis zum Ansprechen (Time-to-Response); VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response)</p>

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
KarMMA-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie KarMMA-3 wurde als RCT durchgeführt und weist somit auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotential auf. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Ansprechen ist als niedrig zu bewerten. Die Erhebung erfolgte anhand IMWG Kriterien (Kumar 2016) durch das verblindete IRC. Somit kann eine Einflussnahme durch Patient:innen oder Prüfpersonal ausgeschlossen werden. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, die Analysen wurden präspezifiziert im SAP und erfolgten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patient:innen umfasst. Des Weiteren kann eine subjektiv gesteuerte Datenauswertung ausgeschlossen werden, da diese ohne Kenntnis der Behandlungszuteilung durchgeführt wurde. Es lagen keine sonstigen Aspekte für eine Verzerrung vor. Insgesamt ist das Verzerrungspotential als niedrig einzustufen (Tabelle 4-25).

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.

Hauptanalyse: Gesamtansprechen

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt ORR für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Ide-Cel		Vergleichstherapien		Ide-Cel vs. Vergleichstherapien			
N	Patient:innen mit Ereignis ^b n (%)	N	Patient:innen mit Ereignis ^b n (%)	OR ^a [95% KI]	RR ^a [95% KI]	RD ^a [95% KI]	p-Wert ^c
254	181 (71,3)	132	56 (42,4)	3,445 [2,198; 5,398]	1,670 [1,352; 2,063]	28,5 [18,5; 38,5]	< 0,0001

Datenschnitt: 28.04.2023

a: OR, RR und RD und die dazugehörigen Konfidenzintervalle wurden berechnet nach Mantel-Haenszel Methode, stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p).

b: Patient:innen die mindestens ein PR oder besser erreichten.

c: Einseitiger p-Wert basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p).

Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient:innen; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrates (Overall Response Rate); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); RD: Rate Difference; RR: Risk Ratio

Für den Endpunkt ORR auf Basis der Bewertung durch das IRC nach den IMWG Kriterien zeigte sich in der ITT-Population der Studie KarMMa-3 (Datenschnitt: 28.04.2023) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ide-Cel.

Die ORR, auf Basis der Bewertung durch das IRC nach den IMWG Kriterien (Kumar 2016), lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts im Ide-Cel Behandlungsarm bei 71,3 % und im Behandlungsarm B bei 42,4 %. Der Vorteil zugunsten von Ide-Cel im Vergleich zu Behandlungsarm B ist statistisch signifikant (RR = 1,670; 95 %-KI: [1,352; 2,063]; p < 0,0001) (siehe Tabelle 4-26).

Hauptanalyse: Komplettes Ansprechen oder besser

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt CRR für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Ide-Cel		Vergleichstherapien		Ide-Cel vs. Vergleichstherapien			
N	Patient:innen mit Ereignis ^b n (%)	N	Patient:innen mit Ereignis ^b n (%)	OR ^a [95% KI]	RR ^a [95% KI]	RD ^a [95% KI]	p-Wert ^c
254	111 (43,7)	132	7 (5,3)	15,142 [6,599; 34,745]	8,007 [3,887; 16,495]	38,0 [30,8; 45,1]	<0,0001

Datenschnitt: 28.04.2023

a: OR, RR und RD und die dazugehörigen Konfidenzintervalle wurden berechnet nach Mantel-Haenszel Methode, stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p).

b: Patient:innen die mindestens ein CR oder besser erreichten.

c: Einseitiger p-Wert basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p).

Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient:innen; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Rate Difference; RR: Risk Ratio

Für den Endpunkt CRR zeigte sich in der ITT-Population der Studie KarMMa-3 (Datenschnitt: 28.04.2023) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ide-Cel.

Bei Patient:innen im Ide-Cel Behandlungsarm lag die Rate des CR auf Basis der Bewertung durch das IRC nach den IMWG Kriterien (Kumar 2016) zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 43,7 % und im Behandlungsarm B bei 5,3 %. Der Vorteil zugunsten von Ide-Cel im Vergleich zu Behandlungsarm B ist statistisch signifikant (RR = 8,007; 95 %-KI: [3,887; 16,495]; $p < 0,0001$) (siehe Tabelle 4-27).

Ergänzende Analyse: Zeit bis zum Ansprechen für Patient:innen mit mindestens einem partiellen Ansprechen

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt TTR für Patient:innen mit mindestens einem PR für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

	Ide-Cel (N = 181) ^a	Vergleichstherapien (N = 56) ^a
Zeit bis zum Ansprechen in Monaten		
MW	3,14	2,34
SD	1,39	1,59
Median	2,83	2,07
Min; Max	1,1; 13,0	0,8; 9,4
Zeit bis zum Ansprechen in Monaten - n (%)		
< 1 Monat	0	4 (7,1)
1 bis < 2 Monate	18 (9,9)	19 (33,9)
2 bis < 3 Monate	82 (45,3)	23 (41,1)
3 bis < 4 Monate	54 (29,8)	4 (7,1)
4 bis < 5 Monate	18 (9,9)	3 (5,4)
5 bis < 6 Monate	3 (1,7)	1 (1,8)
6 bis < 7 Monate	3 (1,7)	0
7 bis < 8 Monate	0	1 (1,8)
8 bis < 9 Monate	1 (0,6)	0
Datenschnitt: 28.04.2023		
a: Anzahl an Respondern die mindestens ein PR nach IMWG Kriterien erreicht haben		
Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IMWG: International Myeloma Working Group;		
Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patient:innen Gesamt; n: Anteil an Patient:innen; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); SD: Standardabweichung		

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 28.04.2023 betrug bei Patient:innen im Ide-Cel Behandlungsarm die mediane Zeit bis zu einem partiellen oder besseren Ansprechen 2,8 Monate, im Behandlungsarm B lag die mediane Ansprechzeit für ein partielles oder besseres Ansprechen bei 2,1 Monaten (siehe Tabelle 4-28).

Ergänzende Analyse: Zeit bis zum Ansprechen für Patient:innen mit mindestens einem kompletten Ansprechen

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt TTR für Patient:innen mit mindestens einem CR für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

	Ide-Cel (N =111) ^a	Vergleichstherapien (N =7) ^a
Zeit bis zum Ansprechen in Monaten		
MW	2,99	1,48
SD	1,10	0,65
Median	2,76	1,18
Min; Max	1,1; 8,2	1,0; 2,6
Zeit bis zum Ansprechen in Monaten - n (%)		
< 1 Monat	0	2 (28,6)
1 bis < 2 Monate	13 (11,7)	3 (42,9)
2 bis < 3 Monate	53 (47,7)	2 (28,6)
3 bis < 4 Monate	32 (28,8)	0
4 bis < 5 Monate	8 (7,2)	0
5 bis < 6 Monate	2 (1,8)	0
6 bis < 7 Monate	2 (1,8)	0
7 bis < 8 Monate	0	0
8 bis < 9 Monate	1 (0,9)	0
Datenschnitt: 28.04.2023		
a: Anzahl an Respondern die mindestens ein CR nach IMWG Kriterien erreicht haben.		
Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IMWG: International Myeloma Working Group; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patient:innen Gesamt; n: Anteil an Patient:innen; SD: Standardabweichung; TTR: Zeit bis zum Ansprechen (Time-to-Response)		

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 28.04.2023 betrug bei Patient:innen im Ide-Cel Behandlungsarm die mediane Zeit bis zu einem kompletten oder besseren Ansprechen 2,8 Monate. Im Behandlungsarm B erreichten nur sieben Patient:innen ein komplettes oder besseres Ansprechen, der Median betrug 1,2 Monate (Tabelle 4-29).

Ergänzende Analysen: Dauer des Ansprechens für Patient:innen mit mindestens einem partiellen Ansprechen

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt DOR für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Ide-Cel			Vergleichstherapien			Ide-Cel vs. Vergleichstherapien
N	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Median in Monaten ^d [95% KI]	N	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Median in Monaten ^d [95% KI]	HR ^a [95% KI] p-Wert ^b
181	128 (70,7)	16,46 [11,99; 19,42]	56	47 (83,9)	9,69 [5,42; 15,47]	0,602 [0,425; 0,854] 0,0039
			Ide-Cel (N = 181)^e		Vergleichstherapien (N = 56)^e	
Zensierung^c – n (%)			53 (29,3)		9 (16,1)	
Patient:innen mit Ereignis - n (%)			128 (70,7)		47 (83,9)	
Progression - n (%)			117 (64,6)		44 (78,6)	
Tod - n (%)			11 (6,1)		3 (5,4)	
Dauer des Ansprechens (DOR) in Monaten						
Median [95% KI] ^d			16,46 [11,99; 19,42]		9,69 [5,42; 15,47]	
Dauer der Ansprechrate - % (SE)^f						
Monat 1			99,4 (0,6)		98,2 (1,8)	
Monat 2			93,9 (1,8)		87,5 (4,4)	
Monat 3			89,5 (2,3)		78,4 (5,5)	
Monat 6			81,8 (2,9)		60,0 (6,6)	
Monat 12			56,8 (3,7)		42,6 (6,8)	
Monat 18			45,2 (3,7)		25,2 (6,0)	
Monat 24			30,2 (3,8)		14,3 (5,1)	
Monat 36			17,4 (4,2)		7,2 (4,4)	
Datenschnitt: 28.04.2023						
a: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p).						
b: Log-Rank-Test stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p).						
c: Zensierung nach EMA Zensierungsregeln						
d: Kaplan-Meier Methode						

e: Anzahl an Respondern die ein PR oder besser nach IMWG Kriterien erreicht haben.

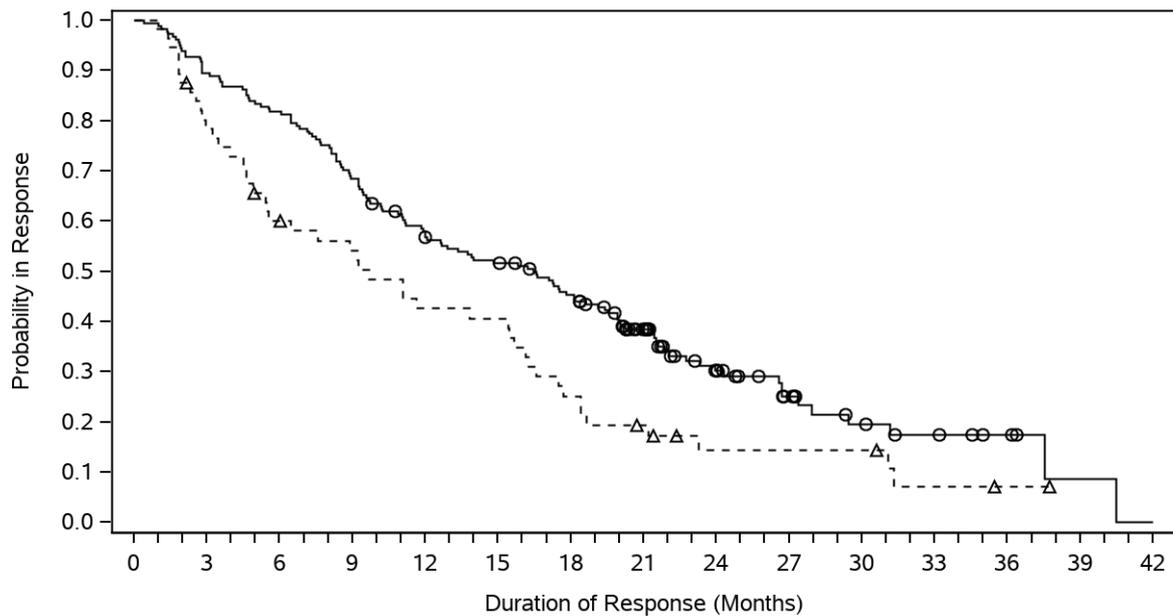
f: Berechnung nach Greenwood.

Abkürzungen: PR: Partielles Ansprechen (Partial Response), DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency); HR: Hazard Ratio; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IMWG: International Myeloma Working Group; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient:innen; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); SE: Standardfehler (Standard Error)

Für den Endpunkt DOR für Patient:innen mit mindestens einem PR als bestes Ansprechen (Best Overall Response, BOR) gemäß der IRC-Bewertung nach den IMWG Kriterien (Kumar 2016), zeigte sich für die Responder der ITT-Population der Studie KarMMa-3 (Datenschnitt: 28.04.2023) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ide-Cel (HR = 0,602; 95 %-KI: [0,425; 0,854]; p = 0,0039).

Die DOR lag im Median für Patient:innen im Ide-Cel Behandlungsarm bei 16,5 Monaten und im Behandlungsarm B bei 9,7 Monaten. Im Ide-Cel Behandlungsarm hatten nach sechs Monaten noch 81,8 %, einem Jahr (12 Monaten) noch 56,8 %, nach zwei Jahren (24 Monate) noch 30,2 % und nach drei Jahren (36 Monaten) noch 17,4 % der Patient:innen mindestens ein PR. Im Behandlungsarm B waren es nach sechs Monaten 60,0 %, nach einem Jahr 42,6 %, nach zwei Jahren 14,3 % und nach drei Jahren 7,2 % (siehe Tabelle 4-30).

Die Kaplan-Meier Kurve zur DOR ist nachfolgend dargestellt.



Number of Subjects at Risk

Arm A: (Ide-cel)

181 162 148 124 100 91 77 52 29 17 10 7 4 1 0

Arm B: (Standard Regimens)

56 43 32 28 22 21 13 9 5 5 5 2 1 0 0

—○— Arm A: (Ide-cel) (events: 128/181), median and 95% CI: 16.46 (11.99, 19.42)

--△-- Arm B: (Standard Regimens) (events: 47/56), median and 95% CI: 9.69 (5.42, 15.47)

Hazard Ratio (Arm A (Ide-cel) vs. Arm B (Standard Regimens)) and 95% CI: 0.602 (0.425, 0.854)

Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve für die DOR für Patient:innen, die mindestens ein PR erreicht haben, gemäß IRC-Bewertung nach IMWG Kriterien und EMA-Zensierungsregeln für die Studie KarMMa-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Abkürzungen: DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Response Committee; ITT: Intention-to-Treat; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response)

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

Ergänzende Analysen: MRD-NegativitätTabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt MRD-Negativität für Patient:innen mit mindestens einem kompletten Ansprechen (\geq CR) für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

	Sensitivität von 10^{-4} kernhaltigen Zellen ^f		Sensitivität von 10^{-5} kernhaltigen Zellen ^f		Sensitivität von 10^{-6} kernhaltigen Zellen ^f	
	Ide-Cel (N = 254)	Vergleichs- therapien (N = 132)	Ide-Cel (N = 254)	Vergleichs- therapien (N = 132)	Ide-Cel (N = 254)	Vergleichs- therapien (N = 132)
Patient:innen Gesamt						
N	254	132	254	132	254	132
MRD-Negativität - n (%) ^a	62 (24,4)	1 (0,8)	57 (22,4)	1 (0,8)	37 (14,6)	0
OR [95% KI] ^d	45,510 [6,035; 343,170]		41,990 [5,184; 227,116]		n.b.	
RR [95% KI] ^d	30,674 [4,566; 206,078]		28,327 [4,226; 189,877]		n.b.	
RD [95% KI] ^d	23,8 [18,3; 29,3]		21,9 [16,5; 27,2]		14,8 [10,4; 19,2]	
p-Wert ^e	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Patient:innen mit Evaluation auf MRD^b						
N	163	54	163	54	163	54
MRD-Negativität – n (%) ^c	62 (38,0)	1 (1,9)	57 (35,0)	1 (1,9)	37 (22,7)	0
OR [95% KI] ^d	39,911 [4,705; 338,566]		36,383 [4,164; 317,863]		n.b.	
RR [95% KI] ^d	19,311 [2,888; 129,105]		17,651 [2,645; 117,786]		n.b.	
RD [95% KI] ^d	35,8 [27,4; 44,2]		32,6 [24,3; 40,8]		22,0 [15,4; 28,6]	

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

	Sensitivität von 10 ⁻⁴ kernhaltigen Zellen ^f		Sensitivität von 10 ⁻⁵ kernhaltigen Zellen ^f		Sensitivität von 10 ⁻⁶ kernhaltigen Zellen ^f	
	Ide-Cel (N = 254)	Vergleichs- therapien (N = 132)	Ide-Cel (N = 254)	Vergleichs- therapien (N = 132)	Ide-Cel (N = 254)	Vergleichs- therapien (N = 132)
p-Wert^e	< 0,0001		< 0,0001		0,0002	
<p>Datenschnitt: 28.04.2023</p> <p>a: Prozentuale Berechnung mit ITT-Population im Nenner.</p> <p>b: Anteil an Patient:innen die auf MRD-Negativität untersucht wurden.</p> <p>c: Prozentuale Berechnung mit Patient:innen die eine Evaluierung auf MRD-Negativität erhielten im Nenner.</p> <p>d: Mantel-Haenszel Methode stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p).</p> <p>e: Einseitiger p-Wert basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p).</p> <p>f: Bestimmung mittels NGS</p> <p>Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); N: Anzahl Patient:innen; n: Anzahl Patient:innen mit MRD-Negativität; NGS: Next Generation Sequencing; n.b.: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Rate Difference; RR: Risk Ratio</p>						

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt MRD-Negativität unabhängig vom Ansprechen für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

	Sensitivität von 10 ⁻⁴ kernhaltigen Zellen ^f		Sensitivität von 10 ⁻⁵ kernhaltigen Zellen ^f		Sensitivität von 10 ⁻⁶ kernhaltigen Zellen ^f	
	Ide-Cel (N = 254)	Vergleichs- therapien (N = 132)	Ide-Cel (N = 254)	Vergleichs- therapien (N = 132)	Ide-Cel (N = 254)	Vergleichs- therapien (N = 132)
Patient:innen Gesamt						
N	254	132	254	132	254	132
MRD-Negativität - n (%) ^a	126 (49,6)	3 (2,3)	111 (43,7)	2 (1,5)	71 (28,0)	0
OR [95% KI] ^d	38,207 [12,224; 119,415]		47,274 [11,839; 196,841]		n.b.	
RR [95% KI] ^d	21,260 [7,024; 64,349]		27,782 [7,220; 106,911]		n.b.	
RD [95% KI] ^d	47,6 [40,8; 54,3]		42,5 [36,0; 49,0]		28,4 [22,9; 34,0]	
p-Wert ^e	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Patient:innen mit Evaluation auf MRD^b						
N	161	54	161	54	161	54
MRD-Negativität - n (%) ^c	126 (78,3)	3 (5,6)	111 (68,9)	2 (3,7)	71 (44,1)	0
OR [95% KI] ^d	50,512 [15,584; 163,726]		55,829 [12,598; 247,405]		n.b.	
RR [95% KI] ^d	13,580 [4,618; 39,937]		18,137 [4,786; 68,729]		n.b.	
RD [95% KI] ^d	73,4 [64,3; 82,5]		66,5 [57,6; 75,3]		44,4 [36,5; 52,3]	
p-Wert ^e	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

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

	Sensitivität von 10 ⁻⁴ kernhaltigen Zellen ^f		Sensitivität von 10 ⁻⁵ kernhaltigen Zellen ^f		Sensitivität von 10 ⁻⁶ kernhaltigen Zellen ^f	
	Ide-Cel (N = 254)	Vergleichs- therapien (N = 132)	Ide-Cel (N = 254)	Vergleichs- therapien (N = 132)	Ide-Cel (N = 254)	Vergleichs- therapien (N = 132)
<p>Datenschnitt: 28.04.2023</p> <p>a: Prozentuale Berechnung mit ITT-Population im Nenner.</p> <p>b: Anteil an Patient:innen die auf MRD-Negativität untersucht wurden.</p> <p>c: Prozentuale Berechnung mit Patient:innen die eine Evaluierung auf MRD-Negativität erhielten im Nenner.</p> <p>d: Mantel-Haenszel Methode stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p).</p> <p>e: Einseitiger p-Wert basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p).</p> <p>f: Bestimmung mittels NGS</p> <p>Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); N: Anzahl Patient:innen; n: Anzahl Patient:innen mit MRD-Negativität; NGS: Next Generation Sequencing; n.b.: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Rate Difference; RR: Risk Ratio</p>						

Für den Endpunkt MRD-Negativität zeigte sich in der ITT-Population der Studie KarMMa-3 (Datenschnitt 28.04.2023) über alle Analysemethoden und Sensitivitätslevel hinweg ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ide-Cel.

Eine MRD-Negativität bei einem Sensitivitätslevel von 10^{-5} kernhaltigen Zellen, unabhängig vom Ansprechen, wurde von 68,9 % der evaluierten Patient:innen im Ide-Cel Behandlungsarm erreicht, dies entspricht 43,7 % der für die Behandlung mit Ide-Cel vorgesehenen ITT-Population. Im Behandlungsarm B erreichten 3,7 % der auswertbaren Patient:innen eine entsprechende MRD-Negativität, unabhängig vom Ansprechen, was 1,5 % der ITT-Population entspricht. Somit zeigte sich ein deutlicher und statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ide-Cel, sowohl im Anteil der evaluierten Patient:innen (RR = 18,137; 95 %-KI: [4,786; 68,729]; $p < 0,0001$), als auch gemessen anhand der gesamten ITT-Population (RR = 27,782; 95 %-KI: [7,220; 106,911]; $p < 0,0001$) (siehe Tabelle 4-32).

Bei evaluierbaren Patient:innen mit \geq CR zeigten 35,0 % eine MRD-Negativität bei einem Sensitivitätslevel von 10^{-5} kernhaltigen Zellen, dies entspricht 22,4 % der ITT-Population im Ide-Cel Behandlungsarm. Im Behandlungsarm B erreichten dies 1,9 % der auswertbaren Patient:innen mit einem CR, was 0,8 % der ITT-Population entspricht. Somit zeigte sich ein deutlicher und statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ide-Cel sowohl im Anteil der evaluierten Patient:innen (RR = 17,651; 95 %-KI: [2,645; 117,786]; $p < 0,0001$), als auch gemessen anhand der ITT-Population (RR = 28,327; 95 %-KI: [4,226; 189,877] $p < 0,0001$) (siehe Tabelle 4-31).

Bei einem Sensitivitätslevel von 10^{-4} kernhaltigen Zellen zeigten 78,3 % der evaluierten Patient:innen im Ide-Cel Behandlungsarm eine MRD-Negativität, unabhängig vom Ansprechen, dies entspricht 49,6 % der für die Behandlung mit Ide-Cel vorgesehenen ITT-Population. Bei Behandlungsarm B erreichten 5,6 % der auswertbaren Patient:innen eine MRD-Negativität, unabhängig von der Ansprechrate, was 2,3 % der ITT-Population entspricht. Somit zeigte sich ein deutlicher und statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ide-Cel sowohl im Anteil der evaluierten Patient:innen (RR = 13,580; 95 %-KI: [4,618; 39,937]; $p < 0,0001$), als auch gemessen anhand der gesamten ITT-Population (RR = 21,260; 95 %-KI: [7,024; 64,349]; $p < 0,0001$) (siehe Tabelle 4-32).

Bei Patient:innen, die auch ein \geq CR erreichten, zeigten 38,0 % der evaluierten Patient:innen - dies entspricht 24,4 % gemessen anhand der ITT-Population - im Ide-Cel- Behandlungsarm eine MRD-Negativität bei einem Sensitivitätslevel von 10^{-4} kernhaltigen Zellen. Im Behandlungsarm B erreichten dies 1,9 % der auswertbaren Patient:innen mit einem CR, was 0,8 % der ITT-Population entspricht. Somit zeigte sich ein deutlicher und statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ide-Cel sowohl im Anteil der evaluierten Patient:innen (RR = 19,311; 95 %-KI: [2,888; 129,105]; $p < 0,0001$) als auch gemessen anhand der gesamten ITT-Population (RR = 30,674; 95 %-KI: [4,566; 206,078]; $p < 0,0001$) (siehe Tabelle 4-31).

Bei dem höchsten Sensitivitätslevel von 10^{-6} kernhaltigen Zellen zeigten 44,1 % der evaluierten Patient:innen bzw. 28,0 % der ITT-Population im Ide-Cel Behandlungsarm eine

MRD-Negativität unabhängig vom Ansprechen. Im Behandlungsarm B wurde in diesem Sensitivitätslevel keine MRD-Negativität beobachtet (siehe Tabelle 4-32).

Bei Patient:innen die auch ein \geq CR erreichten, zeigten 22,7 % der evaluierten Patient:innen - dies entspricht 14,6 % gemessen anhand der ITT-Population - im Ide-Cel Behandlungsarm eine MRD-Negativität bei dem höchsten Sensitivitätslevel von 10^{-6} kernhaltigen Zellen. Im Behandlungsarm B wurde in diesem Sensitivitätslevel keine MRD-Negativität beobachtet (siehe Tabelle 4-31).

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.

Meta-Analysen

Es liegt mit der Studie KarMMa-3 nur eine relevante Studie vor. Eine Meta-Analyse kann somit nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie KarMMa-3 auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutiert. Die Ergebnisse des Endpunktes Ansprechen gemäß IMWG Kriterien ergeben keine weiteren Aspekte, die eine Übertragbarkeit einschränken würden.

4.3.1.3.1.3 Progressionsfreies Überleben - RCT

Tabelle 4-33: Operationalisierung von PFS in der Studie KarMMa-3

Studie	Operationalisierung
KarMMa-3	<p>Die Hauptanalyse des PFS wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung durch Auswertungen zum EFS, TTNT und PFS2 ergänzt.</p> <p>Die Bewertung des Ansprechens des Tumors erfolgte durch das IRC. Sensitivitätsanalysen beziehen sich auf die Verwendung der Zensierungsregel für Ereigniszeitanalysen. Alle Sensitivitätsanalysen sind im Anhang 4-G dargestellt.</p> <p><u>Hauptanalyse: Progressionsfreies Überleben</u> Das PFS stellt den primären Wirksamkeitsendpunkt der Studie KarMMa-3 dar und wurde für die ITT-Population ausgewertet. Das PFS wurde definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten PD oder Tod jeglicher Ursache. Die primäre Analyse erfolgte anhand der Bewertung durch das IRC nach den IMWG Kriterien mit der Zensierungsregel der EMA. Die Zensierungsregel der FDA wurde als Sensitivitätsanalyse in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p><u>Zensierung:</u> Patient:innen, die zum Zeitpunkt der Analysen keine dokumentierte PD aufzeigten oder nicht verstorben waren, wurden zum letzten adäquaten Auswertungszeitpunkt zensiert. Patient:innen ohne eine Bewertung des Ansprechens oder einem dokumentierten Ereignis nach Studieneinschluss wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Bei einem Abbruch der Studie aufgrund von UE oder eines Therapiewechsels vor einer dokumentierten PD oder dem Tod, wurden Patient:innen zu dem Zeitpunkt zensiert, an dem die letzte vollständige Bewertung des Ansprechens das Fehlen einer PD bestätigt.</p> <p><u>Ergänzende Analyse: Ereignisfreies Überleben</u> Das EFS wurde in der ITT-Population ausgewertet. Das EFS wurde definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Tod jeglicher Ursache, einer Progression oder dem Start einer nachfolgenden Myelom-Therapie, je nachdem, was zuerst auftrat. Hatten Patient:innen vor dem Datenschnitt kein EFS-Ereignis, wurde das EFS zum letzten adäquaten Auswertungszeitpunkt zensiert. Die Analyse basiert auf der Bewertung des IRC sowie den EMA-Zensierungsregeln.</p> <p><u>Ergänzende Analyse: Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie</u> Die TTNT wurde in der ITT-Population ausgewertet. Die TTNT wurde definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Myelom-Therapie^a. Patient:innen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine nachfolgende Myelom-Therapie erhalten haben, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes oder des Todes zensiert.</p> <p><u>Ergänzende Analyse: Progressionsfreies Überleben bis zur zweiten objektiven Progression oder Tod</u> Das PFS2 wurde in der ITT-Population ausgewertet. Das PFS2 wurde definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur PD oder Tod während der nachfolgenden Myelom-Therapie^a, basierend auf der Beurteilung durch Prüfärzt:innen. Patient:innen, welche keine nachfolgende Myelom-Therapie erhielten oder welche keine PD auf die nachfolgende Myelom-Therapie zeigten oder verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Analyse:</u> Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der Kaplan-Meier Methodik. Das mediane PFS wurde zusammen mit dem zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI berichtet; darüber hinaus wurde für einzelne Zeitpunkte die ereignisfreie Rate (nach Kaplan-Meier) berechnet. Zudem wurden die Kaplan-Meier Kurven dargestellt. Der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen erfolgte mittels stratifiziertem Log-Rank-Test; das HR und das zugehörige 95 %-KI wurde berechnet anhand einer stratifizierten Cox-Regression.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Das PFS wurde für beide Behandlungsarme monatlich bis zu Monat 25 und danach alle drei Monate bis zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnitts erhoben.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> Es wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 28.04.2023 dargestellt.</p>
<p>a: Inkludiert möglichen Behandlungswechsel von Vergleichsarm zu Ide-Cel</p> <p>Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-free Survival); EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency); FDA: Food and Drug Administration; HR: Hazard Ratio; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Response Committee; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival); PFS2: Progressionsfreies Überleben bis zur zweiten objektiven Progression oder Tod; TTNT: Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie (Time-to-Next-Treatment); UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
KarMMA-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie KarMMa-3 wurde als RCT durchgeführt und weist somit auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotential auf. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt PFS ist als niedrig zu bewerten. Die Erhebung erfolgte anhand definierter, objektiver Kriterien nach IMWG (Kumar 2016) durch das verblindete IRC, wodurch eine Einflussnahme durch Patient:innen oder Ärzt:innen ausgeschlossen werden kann. Der Einfluss der Teilkomponente Tod auf die Auswertung des PFS unterliegt keiner subjektiven Beeinflussung. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, die Analysen wurden präspezifiziert im SAP und erfolgten in der ITT-Population, die alle randomisierten Patient:innen umfasst. Des Weiteren kann eine subjektiv gesteuerte Datenauswertung ausgeschlossen werden, da diese ohne Kenntnis der Behandlungszuteilung durchgeführt wurde. Es lagen keine sonstigen Aspekte für eine Verzerrung vor. Insgesamt ist das Verzerrungspotential als niedrig einzustufen (Tabelle 4-34).

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.

Hauptanalyse: Progressionsfreies Überleben

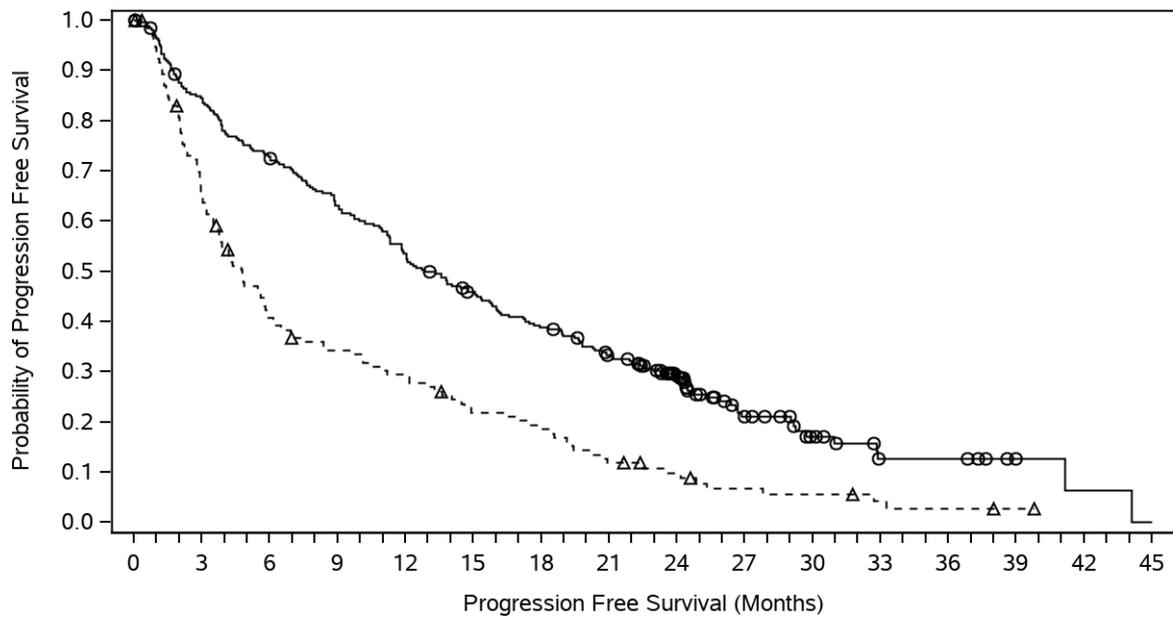
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt PFS für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Ide-Cel				Vergleichstherapien				Ide-Cel vs. Vergleichstherapien
N	Patient:innen mit Ereignissen (%)	Zensierte ^c Patient:innen (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^d [95% KI]	N	Patient:innen mit Ereignissen (%)	Zensierte ^c Patient:innen (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^d [95% KI]	HR ^a [95% KI] p-Wert ^b
254	195 (76,8)	59 (23,2)	12,85 [11,30; 15,70]	132	119 (90,2)	13 (9,8)	4,80 [3,71; 5,91]	0,512 [0,404; 0,649] < 0,0001
Progressionsfreie Überlebensrate in % (SE)^e								
Erhebungszeitpunkte				Ide-Cel N = 254		Vergleichstherapien N = 132		
Monat 1				96,4 (1,2)		93,8 (2,1)		
Monat 2				87,6 (2,1)		80,7 (3,5)		
Monat 3				84,4 (2,3)		64,4 (4,2)		
Monat 6				72,8 (2,8)		40,7 (4,4)		
Monat 12				53,5 (3,2)		29,4 (4,1)		
Monat 18				38,8 (3,1)		18,5 (3,5)		
Monat 24				29,2 (2,9)		9,8 (2,8)		
Monat 36				12,6 (3,1)		2,8 (1,8)		
Datenschnitt: 28.04.2023								
a: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p)								
b: Einseitiger Log-Rank-Test stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p)								
c: Zensierung nach EMA Zensierungsregeln								
d: Kaplan-Meier Methode								
e: Berechnung nach Greenwood								
Abkürzungen: EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency); HR: Hazard Ratio; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient:innen; n: Anteil an Patient:innen; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival); SE: Standardfehler (Standard Error)								

Für den Endpunkt PFS zeigte sich in der ITT-Population der Studie KarMMa-3 (Datenschnitt: 28.04.2023) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ide-Cel (HR = 0,512; 95 %-KI: [0,404; 0,649]; $p < 0,0001$). Das Risiko einer Krankheitsprogression oder Tod verringerte sich für die Patient:innen unter Ide-Cel um 48,8 % (siehe Tabelle 4-35).

Das mediane PFS lag bei Patient:innen im Ide-Cel Behandlungsarm bei 12,8 Monaten (95 %-KI: [11,30; 15,70]) und im Behandlungsarm B bei 4,8 Monaten (95 %-KI: [3,71; 5,91]) (siehe Tabelle 4-35).

Die PFS-Raten und Kaplan-Meier Kurven bestätigen den signifikanten Effekt zugunsten von Ide-Cel. Nach sechs Monaten waren noch 72,8 % der Patient:innen im Ide-Cel Behandlungsarm progressionsfrei und am Leben, nach einem Jahr (12 Monate) knapp über der Hälfte (53,5 %), nach zwei Jahren (24 Monate) noch 29,2 % und nach drei Jahren (36 Monate) noch 12,6 %. Im Behandlungsarm B waren nach sechs Monaten noch 40,7 %, nach einem Jahr 29,4 %, nach zwei Jahren 9,8 % und nach drei Jahren 2,8 % der Patient:innen noch progressionsfrei und am Leben (siehe Tabelle 4-35 und Abbildung 8).



Number of Subjects at Risk

Arm A: (Ide-cel)

254 211 182 157 133 111 94 77 54 26 15 7 7 2 1 0

Arm B: (Standard Regimens)

132 83 51 42 36 26 22 14 10 6 5 3 2 1 0 0

—○— Arm A: (Ide-cel) (events: 195/254), median and 95% CI: 12.85 (11.30, 15.70)

--△-- Arm B: (Standard Regimens) (events: 119/132), median and 95% CI: 4.80 (3.71, 5.91)

Hazard Ratio (Arm A (Ide-cel) vs. Arm B (Standard Regimens)) and 95% CI: 0.512 (0.404, 0.649)

Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für das PFS, gemäß IRC-Bewertung nach IMWG Kriterien und EMA-Zensierungsregeln für die Studie KarMMa-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Response Committee; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)

Ergänzende Analyse: Ereignisfreies Überleben

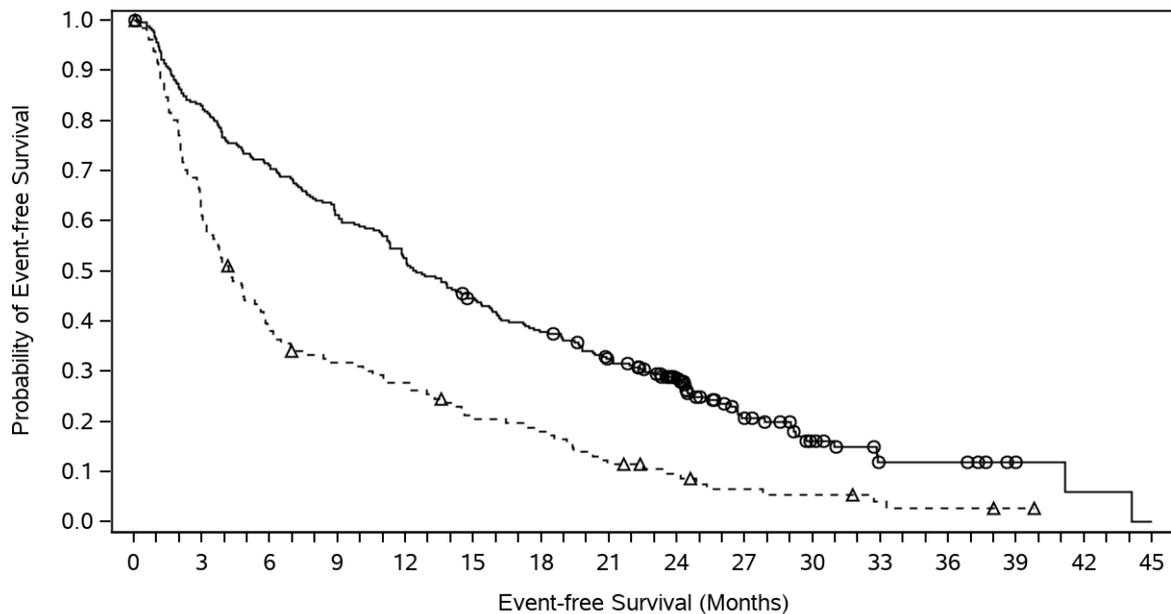
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt EFS für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Ide-Cel				Vergleichstherapien				Ide-Cel vs. Vergleichstherapien
N	Patient:innen mit Ereignissen (%)	Zensierte ^c Patient:innen (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^d [95% KI]	N	Patient:innen mit Ereignissen (%)	Zensierte ^c Patient:innen (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^d [95% KI]	HR ^a [95% KI] p-Wert ^b
254	201 (79,1)	53 (20,9)	12,45 [11,20; 15,18]	132	122 (92,4)	10 (7,6)	4,21 [3,22; 5,72]	0,508 [0,402; 0,642] n.v.
Ereignisfreie Überlebensrate in % (SE)^e								
Erhebungszeitpunkte			Ide-Cel N = 254	Vergleichstherapien N = 132				
Monat 1			95,7 (1,3)	92,4 (2,3)				
Monat 2			86,6 (2,1)	77,1 (3,7)				
Monat 3			83,0 (2,4)	61,1 (4,3)				
Monat 6			71,1 (2,8)	38,0 (4,3)				
Monat 12			52,6 (3,1)	27,8 (3,9)				
Monat 18			37,8 (3,1)	18,0 (3,4)				
Monat 24			28,5 (2,9)	9,6 (2,7)				
Monat 36			11,9 (3,0)	2,7 (1,7)				
Datenschnitt: 28.04.2023								
a: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p).								
b: Nicht verfügbar								
c: Zensierung nach EMA Zensierungsregeln.								
d: Kaplan-Meier Methode								
e: Berechnung nach Greenwood.								
Abkürzungen: EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-free Survival); EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency); HR: Hazard Ratio; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n.v.: Nicht verfügbar; N: Anzahl Patient:innen; n: Anteil an Patient:innen; SE: Standardfehler (Standard Error)								

Für den Endpunkt EFS zeigte sich in der ITT-Population der Studie KarMMa-3 (Datenschnitt: 28.04.2023) ein signifikanter Unterschied zugunsten von Ide-Cel (HR = 0,508; 95 %-KI: [0,402; 0,642]).

Das mediane EFS lag bei Patient:innen im Ide-Cel Behandlungsarm bei 12,4 Monaten und in Behandlungsarm B bei 4,2 Monaten (siehe Tabelle 4-36).

Die ereignisfreien Überlebensraten und Kaplan-Meier Kurven bestätigen diesen Effekt zugunsten von Ide-Cel. So waren nach sechs Monaten noch 71,1 % der Patient:innen im Ide-Cel Behandlungsarm ereignisfrei, nach zwölf Monaten 52,6 % und nach 24 Monaten 28,5 % gegenüber 38,0 % nach sechs Monaten, 27,8 % nach zwölf Monaten und 9,6 % nach 24 Monaten im Behandlungsarm B (siehe Tabelle 4-36 und Abbildung 9).



Number of Subjects at Risk

Arm A: (Ide-cel)

254 210 180 155 133 111 94 77 55 27 15 7 7 2 1 0

Arm B: (Standard Regimens)

132 80 49 40 35 25 22 14 10 6 5 3 2 1 0 0

—○— Arm A: (Ide-cel) (events: 201/254), median and 95% CI: 12.45 (11.20, 15.18)

--△-- Arm B: (Standard Regimens) (events: 122/132), median and 95% CI: 4.21 (3.22, 5.72)

Hazard Ratio (Arm A (Ide-cel) vs. Arm B (Standard Regimens)) and 95% CI: 0.508 (0.402, 0.642)

Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve für das EFS, gemäß IRC-Bewertung nach IMWG Kriterien und EMA-Zensierungsregeln für die Studie KarMMa-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-free Survival); EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Response Committee

Ergänzende Analyse: Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt TTNT für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Ide-Cel				Vergleichstherapien				Ide-Cel vs. Vergleichstherapien
N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Zensierte Patient:innen n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95% KI]	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Zensierte Patient:innen n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95% KI]	HR ^a [95% KI] p-Wert
254	145 (57,1)	109 (42,9)	20,86 [16,59; 24,18]	132	105 (79,5)	27 (20,5)	7,00 [5,32; 8,51]	0,422 [0,325; 0,547] n.v.
Anteil der Patient:innen mit nachfolgender Myelom-Therapie, n (%)								
Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie				Ide-Cel N = 145		Vergleichstherapien N = 105		
< 3 Monate				26 (10,2)		29 (22,0)		
3 bis < 6 Monate				30 (11,8)		34 (25,8)		
6 bis < 9 Monate				24 (9,4)		20 (15,2)		
9 bis < 12 Monate				27 (10,6)		7 (5,3)		
12 bis < 15 Monate				19 (7,5)		10 (7,6)		
15 bis < 18 Monate				18 (7,1)		6 (4,5)		
≥ 18 Monate				110 (43,3)		26 (19,7)		
Datenschnitt: 28.04.2023								
a: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p).								
b: Kaplan-Meier Methode								
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient:innen; n: Anteil an Patient:innen; n.v.: Nicht verfügbar, TTNT: Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie (Time-to-Next-Treatment)								

Für den Endpunkt TTNT zeigte sich in der ITT-Population der Studie KarMMa-3 (Datenschnitt: 28.04.2023) ein signifikanter Unterschied zugunsten von Ide-Cel (HR = 0,422; 95 %-KI: [0,325; 0,547]).

Die mediane TTNT betrug im Ide-Cel Behandlungsarm 20,9 Monate und im Behandlungsarm B 7,0 Monate. Insgesamt erhielten 57,1 % der Patient:innen unter Ide-Cel und 79,5 % im Behandlungsarm B eine nachfolgende Myelom-Therapie. Davon erhielten 22,0 %

der Patient:innen im Ide-Cel Behandlungsarm innerhalb von sechs Monaten, 42,0 % innerhalb eines Jahres (12 Monate) und 56,6 % innerhalb von 18 Monaten eine nachfolgende Myelom-Therapie, bzw. 47,8 % nach sechs Monaten, 68,3 % nach einem Jahr und 80,4 % innerhalb von 18 Monaten im Behandlungsarm B (siehe Tabelle 4-37).

Ergänzende Analyse: Progressionsfreies Überleben bis zur zweiten objektiven Progression oder Tod

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt PFS2 für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Ide-Cel				Vergleichstherapien				Ide-Cel vs. Vergleichstherapien
N	Patient:innen mit Ereignissen (%)	Zensierte Patient:innen (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95% KI]	N	Patient:innen mit Ereignissen (%)	Zensierte Patient:innen (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95% KI]	HR ^a [95% KI] p-Wert
254	147 (57,9)	107 (42,1)	23,49 [18,43; 27,89]	132	86 (65,2)	46 (34,8)	16,66 [12,19; 20,34]	0,790 [0,603; 1,035] n.v.
PFS2-Rate in % (SE)^c								
Erhebungszeitpunkte			Ide-Cel N = 147		Vergleichstherapien N = 86			
Monat 1			99,2 (0,6)		99,2 (0,8)			
Monat 2			95,7 (1,3)		97,7 (1,3)			
Monat 3			93,3 (1,6)		94,7 (2,0)			
Monat 6			84,2 (2,3)		83,9 (3,2)			
Monat 12			69,2 (2,9)		60,0 (4,3)			
Monat 18			56,9 (3,1)		46,3 (4,4)			
Monat 24			49,9 (3,2)		35,3 (4,3)			
Datenschnitt: 28.04.2023								
a: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p).								
b: Kaplan-Meier Methode: Berechnung nach Greenwood.								
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat;								
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient:innen; n: Anteil an Patient:innen; n.v.: Nicht verfügbar;								
PFS2: Progressionsfreies Überleben bis zur zweiten objektiven Progression oder Tod								

Für den Endpunkt PFS2 zeigte sich in der ITT-Population der Studie KarMMa-3 (Datenschnitt: 28.04.2023) ein positiver Trend zugunsten von Ide-Cel (HR = 0,790; 95 %-KI: [0,603; 1,035]).

Die mediane Zeit bis zur Progression in der ersten Folgetherapie oder bis zum Tod lag bei Patient:innen aus dem Ide-Cel Behandlungsarm bei 23,5 Monaten und in Behandlungsarm B bei 16,7 Monaten. Ein Jahr nach Beginn der Folgetherapie waren bei Patient:innen aus der Ide-Cel behandelten ITT-Population noch 69,2 % und nach zwei Jahren noch 49,9 % progressionsfrei und am Leben unter der nachfolgenden Myelom-Therapie, Patient:innen aus dem Behandlungsarm B waren zu 60,0 % nach einem Jahr und 35,3 % nach zwei Jahren progressionsfrei und am Leben unter der nachfolgenden Myelom-Therapie (siehe Tabelle 4-38).

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.

Meta-Analysen

Es liegt mit der Studie KarMMa-3 nur eine relevante Studie vor. Eine Meta-Analyse kann somit nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie KarMMa-3 auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutiert. Die Ergebnisse des Endpunktes PFS gemäß IMWG Kriterien ergeben keine weiteren Aspekte, die eine Übertragbarkeit einschränken würden.

4.3.1.3.1.4 Symptomatik - RCT

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Symptomatik in der Studie KarMMa-3

Studie	Operationalisierung
KarMMa-3	<p>Die Symptomatik wurde erhoben anhand der Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20. Die der Symptomatik zugerechneten Skalen umfassen:</p> <p><u>EORTC QLQ-C30</u> Fatigue Schmerz Übelkeit und Erbrechen Dyspnoe Schlaflosigkeit Appetitlosigkeit Obstipation Diarrhö</p> <p><u>EORTC QLQ-MY20</u> Krankheitssymptome Nebenwirkungen</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Symptomatik wurde in der ITT-Population der Studie KarMMa-3 ausgewertet. Gemäß der verwendeten "Treatment-Policy-Strategie" wurden Daten nach Krankheitsprogression, Behandlungswechsel zu Ide-Cel und Abbruch der Behandlung aufgrund inakzeptabler Toxizität in die Analysen einbezogen.</p> <p><u>Analyse:</u> Als Hauptanalyse wurde die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Verschlechterung dargestellt, definiert als Verschlechterung um mindestens die vordefinierte Responseschwelle im Vergleich zur Baseline. Patient:innen, bei denen der Baselinewert fehlt und/oder bei denen keine Bewertungen nach Baseline vorliegen, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Patient:innen ohne Verschlechterung wurden zum Zeitpunkt der letzten vorhandenen Bewertung der jeweiligen Skala zensiert. Für die Hauptanalyse wurde die klinisch relevante Responseschwelle von 10 Punkten berücksichtigt. Die Responseschwelle von 15 Punkten wurde als Sensitivitätsanalyse im Anhang 4-G dargestellt. Die präspezifizierten MID für die einzelnen Skalen des EORTC QLQ-C30 basierten auf den Empfehlungen der veröffentlichten Literatur (Cocks 2015). Als ergänzende Analyse wurde die mittlere Veränderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline im Studienverlauf dargestellt. Als Ausgangswert wurde derjenige Wert für die Analyse herangezogen, der zur letzten verfügbaren Bewertung vor oder zum Zeitpunkt der Leukapherese im Ide-Cel Behandlungsarm oder am ersten Behandlungstag im Behandlungsarm B vorlag; bei Patient:innen für die dies nicht zutreffend ist, wurde die letzte Erhebung zum Zeitpunkt der Randomisierung oder vor der Randomisierung (+ 7 Tage), als Baseline herangezogen. Die Auswertung wurde mittels cLDA mit „random intercept“ und „random slope“ durchgeführt. Das Modell geht von einer unstrukturierten Kovarianzmatrix aus, um die Korrelationen zwischen den wiederholten Messungen zu modellieren, und beinhaltet als Kovariablen neben Behandlung, Zeit (als diskrete Variable) sowie den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung den Interaktionsterm Zeit*Behandlungsgruppe. Entsprechend der Treatment Policy Strategie wurden Werte nach dem Auftreten von interkurrenten Ereignissen (Krankheitsprogression, Behandlungswechsel, Behandlungsabbruch aufgrund Toxizität) in der Analyse berücksichtigt.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Die Symptomatik wurde zum Screening (Baseline), innerhalb von 3 Tagen vor LDC (nur Ide-Cel Behandlungsarm; Baseline-Evaluierung) und während der Behandlung (ab Tag der Infusion im Ide-Cel Behandlungsarm) bis zu Monat 25 monatlich erhoben (auch bei vorzeitigem Therapieabbruch ohne PD in Behandlungsarm B). Anschließend erfolgte die Erhebung alle 3 Monate und zur PFS-Abbruchuntersuchung bzw. dem Studienende, sowie alle 5 Monate für 2 Jahre während des Survival Follow-Up.</p>

Studie	Operationalisierung
	<u>Datenschnitt:</u> Es wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 28.04.2023 dargestellt.
	Abkürzungen: cLDA: constrained Longitudinal Data Analysis; ITT: Intention-to-Treat; EORTC QLQ C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); MID: Klinisch relevanter Unterschied (Minimal Important Difference); PD: Krankheitsprogression (Progressive 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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik 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
KarMMA-3	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie KarMMA-3 wurde als RCT durchgeführt und weist somit auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotential auf. Der Endpunkt Symptomatik ist ein patientenberichteter Endpunkt, wodurch eine subjektive Beeinflussung und somit eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann. Die Analysen erfolgten anhand der ITT-Population, die alle randomisierten Patient:innen umfasst. Gemäß der verwendeten "Treatment-Policy-Strategie" wurden Daten nach Krankheitsprogression, Behandlungswechsel zu Ide-Cel und Abbruch der Behandlung aufgrund inakzeptabler Toxizität in die Analysen einbezogen. Die Rücklaufquoten zu den EORTC Fragebögen sind in Tabelle 4-41 dargestellt. Patient:innen wurden als konform zu einem Auswertungszeitpunkt gewertet, wenn mindestens 15 von 30 Items beim EORTC QLQ-C30 und zehn von 20 Items beim EORTC QLQ-MY20 zum entsprechenden

Auswertungszeitpunkt ausgefüllt wurden. Die Rücklaufquoten wurden separat für jedes Instrument für alle geplanten Auswertungszeitpunkte berechnet.

Tabelle 4-41: Rücklaufquoten für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 nach Erhebungszeitpunkt in der Studie KarMMa-3 (Datenschnitt: 28.04.2023)

Zeitpunkt	Ide-Cel		Vergleichstherapien ^a	
	EORTC QLQ-C30 Anzahl der auswertbaren Patient:innen/ Anzahl der Patient:innen mit erwarteter Erhebung ^b (%)	EORTC QLQ-MY20 Anzahl der auswertbaren Patient:innen/ Anzahl der Patient:innen mit erwarteter Erhebung ^b (%)	EORTC QLQ-C30 Anzahl der auswertbaren Patient:innen/ Anzahl der Patient:innen mit erwarteter Erhebung ^b (%)	EORTC QLQ-MY20 Anzahl der auswertbaren Patient:innen/ Anzahl der Patient:innen mit erwarteter Erhebung ^b (%)
Baseline ^c	237/254 (93,3)	237/35 (93,3)	117/132 (88,6)	117/132 (88,6)
Baseline Auswertung ^d	206/234 (88,0)	206/234 (88,0)	n.z.	n.z.
Monat 1	187/225 (83,1)	187/225 (83,1)	95/127 (74,8)	95/127 (74,8)
Monat 2	163/223 (73,1)	162/223 (72,6)	95/119 (79,8)	94/119 (79,0)
Monat 3	160/211 (75,8)	158/211 (74,9)	79/102 (77,5)	79/102 (77,5)
Monat 4	156/199 (78,4)	155/199 (77,9)	70/90 (77,8)	70/90 (77,8)
Monat 5	162/192 (84,4)	162/192 (84,4)	63/79 (79,7)	63/79 (79,7)
Monat 6	154/185 (83,2)	155/185 (83,8)	52/65 (80,0)	52/65 (80,0)
Monat 7	145/177 (81,9)	145/177 (81,9)	49/57 (86,0)	49/57 (86,0)
Monat 8	141/167 (84,4)	140/167 (83,8)	40/44 (90,9)	40/44 (90,9)
Monat 9	130/160 (81,3)	128/160 (80,0)	36/41 (87,8)	36/41 (87,8)
Monat 10	125/150 (83,3)	125/150 (83,3)	34/38 (89,5)	34/38 (89,5)
Monat 11	121/147 (82,3)	120/147 (81,6)	31/36 (86,1)	31/36 (86,1)
Monat 12	115/140 (82,1)	113/140 (80,7)	26/34 (76,5)	26/34 (76,5)
Monat 13	111/130 (85,4)	111/130 (85,4)	27/33 (81,8)	27/33 (81,8)
Monat 14	102/122 (83,6)	100/122 (82,0)	28/31 (90,3)	28/31 (90,3)
Monat 15	99/118 (83,9)	100/118 (84,7)	25/29 (86,2)	25/29 (86,2)
Monat 16	87/111 (78,4)	86/111 (77,5)	22/25 (88,0)	22/25 (88,0)
Monat 17	83/104 (79,8)	83/104 (79,8)	18/21 (85,7)	18/21 (85,7)
Monat 18	83/102 (81,4)	82/102 (80,4)	16/18 (88,9)	16/18 (88,9)
Monat 19	77/97 (79,4)	77/97 (79,4)	16/18 (88,9)	16/18 (88,9)
Monat 20	75/92 (81,5)	75/92 (81,5)	16/18 (88,9)	16/18 (88,9)
Monat 21	68/86 (79,1)	67/86 (77,9)	15/17 (88,2)	15/17 (88,2)
Monat 22	65/81 (80,2)	65/81 (80,2)	14/15 (93,3)	14/15 (93,3)
Monat 23	56/74 (75,7)	55/74 (74,3)	13/14 (92,9)	13/14 (92,9)
Monat 24	56/71 (78,9)	55/71 (77,5)	10/11 (90,9)	10/11 (90,9)

Zeitpunkt	Ide-Cel		Vergleichstherapien ^a	
	EORTC QLQ-C30 Anzahl der auswertbaren Patient:innen/ Anzahl der Patient:innen mit erwarteter Erhebung ^b (%)	EORTC QLQ-MY20 Anzahl der auswertbaren Patient:innen/ Anzahl der Patient:innen mit erwarteter Erhebung ^b (%)	EORTC QLQ-C30 Anzahl der auswertbaren Patient:innen/ Anzahl der Patient:innen mit erwarteter Erhebung ^b (%)	EORTC QLQ-MY20 Anzahl der auswertbaren Patient:innen/ Anzahl der Patient:innen mit erwarteter Erhebung ^b (%)
Monat 25	46/60 (76,7)	46/60 (76,7)	9/10 (90,0)	9/10 (90,0)
Monat 28	29/34 (85,3)	29/34 (85,3)	7/7 (100,0)	7/7 (100,0)
Monat 31	17/24 (70,8)	17/24 (70,8)	5/6 (83,3)	5/6 (83,3)
Monat 34	7/11 (63,6)	6/11 (54,5)	4/4 (100,0)	4/4 (100,0)
Monat 37	2/6 (33,3)	2/6 (33,3)	2/2 (100,0)	2/2 (100,0)
Monat 40	4/6 (66,7)	4/6 (66,7)	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
Monat 43	1/2 (50,0)	1/2 (50,0)	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
Monat 46	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)	0/0	0/0
PFS- Abbruch- untersuchung	103/144 (71,5)	103/144 (71,5)	0/0	0/0
Ende der Behandlung	0/0	0/0	70/113 (61,9)	70/113 (61,9)
Survival Follow-Up Visite 2	15/118 (12,7)	15/118 (12,7)	0/13 (0,0)	0/13 (0,0)
Survival Follow-Up Visite 3	8/100 (8,0)	8/100 (8,0)	0/11 (0,0)	0/11 (0,0)
Survival Follow-Up Visite 4	3/86 (3,5)	3/86 (3,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)
Survival Follow-Up Visite 5	4/70 (5,7)	4/70 (5,7)	0/7 (0,0)	0/7 (0,0)
Survival Follow-Up Visite 6	1/67 (1,5)	2/67 (3,0)	1/6 (16,7)	1/6 (16,7)
Survival Follow-Up Visite 7	2/50 (4,0)	2/50 (4,0)	0/13 (0,0)	0/13 (0,0)
Survival Follow-Up Visite 8	2/53 (3,8)	2/53 (3,8)	0/5 (0,0)	0/5 (0,0)
Survival Follow-Up Visite 10	1/36 (2,8)	1/36 (2,8)	0/4 (0,0)	0/4 (0,0)

Zeitpunkt	Ide-Cel		Vergleichstherapien ^a	
	EORTC QLQ-C30 Anzahl der auswertbaren Patient:innen/ Anzahl der Patient:innen mit erwarteter Erhebung ^b (%)	EORTC QLQ-MY20 Anzahl der auswertbaren Patient:innen/ Anzahl der Patient:innen mit erwarteter Erhebung ^b (%)	EORTC QLQ-C30 Anzahl der auswertbaren Patient:innen/ Anzahl der Patient:innen mit erwarteter Erhebung ^b (%)	EORTC QLQ-MY20 Anzahl der auswertbaren Patient:innen/ Anzahl der Patient:innen mit erwarteter Erhebung ^b (%)
Survival Follow-Up Visite 11	1/20 (5,0)	1/20 (5,0)	0/3 (0,0)	0/3 (0,0)
Survival Follow-Up Visite 12	1/25 (4,0)	1/25 (4,0)	0/0	0/0
Survival Follow-Up Visite 13	1/14 (7,1)	1/14 (7,1)	0/1 (0,0)	0/1 (0,0)

Datenschnitt: 28.04.2023

a: Alle Erhebungszeitpunkte sind enthalten für Patient:innen ohne Leukapharese, bei Behandlungswechsel erfolgte die Auswertung bis vor dem Zeitpunkt der Leukapharese.

b: Die Erhebung des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange Patient:innen am Leben und unter der Studientherapie oder am Leben bei Survival Follow-Up Visite.

c: Baseline ist die zuletzt verfügbare Auswertung zum Zeitpunkt der Randomisierung. Dieser Wert wurde für die Ableitung der Veränderung zu Baseline herangezogen.

d: Baseline Auswertung ist der Erhebungszeitpunkt nach Leukapharese und vor der LDC

Abkürzungen: EORTC QLQ C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel;
LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy), N: Anzahl Patienten; n.z.: Nicht zutreffend; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)

Zu Baseline war die Rücklaufquote für beide Behandlungsarme mit 93,3 % bei Ide-Cel bzw. 88,6 % bei Behandlungsarm B ausreichend hoch und annähernd vergleichbar. Auch wenn die Rücklaufquoten zu Baseline nicht bei 100 % liegen, liegen die Rücklaufquoten bezogen auf die Anzahl der Patient:innen, von denen Fragebögen zu erwarten sind im Studienverlauf bis Monat 31 durchgängig über 70 %. Aus der Dokumentation zu Protokollverletzungen geht hervor, dass ein Teil der Patient:innen die Fragebögen aufgrund von COVID-19 (Coronavirus Disease 2019)-Pandemie bedingten Restriktionen oder technischen Problemen nicht ausgefüllt hat. Die Ergebnisse der Studie werden dadurch nicht verzerrt. Die Erhebungszeitpunkte sind für EORTC QLQ-C30 und -MY20 vergleichbar.

Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist nicht gegeben. Die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch die Patient:innen aufgrund des Wissens um die Behandlung kann nicht ausgeschlossen werden. Ein weiterer Aspekt, der die Wahrnehmung und Beurteilung der Patient:innen beeinflussen und somit zur Verzerrung beitragen kann, ist der Vergleich einer Einmalgabe von Ide-Cel zu einer kontinuierlichen Gabe der Vergleichstherapien. Eine

Beeinflussung während der Datenauswertung kann ausgeschlossen werden, da diese ohne Kenntnis der Behandlungszuteilung durchgeführt wurde (siehe Tabelle 4-40).

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.

Hauptanalyse: Zeit bis zur ersten Verschlechterung

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20 für die Studie KarMMa-3: Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Responseschwelle 10 Punkte) – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

	Ide-Cel				Vergleichstherapien				Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
	N	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Zensierte Patient: innen n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	N	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Zensierte Patient: innen n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	HR ^b [95 %-KI]	p- Wert ^c
EORTC QLQ-C30										
Fatigue	251	144 (57,4)	107 (42,6)	3,03 [2,57; 3,85]	131	68 (51,9)	63 (48,1)	3,03 [1,97; 5,56]	0,84 [0,62; 1,14]	0,260
Schmerz	246	142 (57,7)	104 (42,3)	4,34 [3,59; 5,33]	130	67 (51,5)	63 (48,5)	2,80 [1,88; 7,50]	0,80 [0,59; 1,07]	0,137
Übelkeit und Erbrechen	254	148 (58,3)	106 (41,7)	2,40 [2,17; 2,76]	132	45 (34,1)	87 (65,9)	22,40 [6,94; n.v.]	1,86 [1,31; 2,62]	<0,001
Dyspnoe	248	95 (38,3)	153 (61,7)	17,57 [11,38; 32,24]	129	60 (46,5)	69 (53,5)	5,92 [3,91; 10,53]	0,54 [0,39; 0,76]	<0,001
Schlaflosigkeit	244	106 (43,4)	138 (56,6)	13,16 [8,36; 19,90]	130	55 (42,3)	75 (57,7)	7,60 [2,89; 14,05]	0,64 [0,46; 0,90]	0,010
Appetitlosigkeit	252	137 (54,4)	115 (45,6)	2,53 [2,27; 3,85]	131	44 (33,6)	87 (66,4)	n.v. [5,59; n.v.]	1,62 [1,14; 2,28]	0,006
Obstipation	249	97 (39,0)	152 (61,0)	24,47 [10,82; n.v.]	130	48 (36,9)	82 (63,1)	17,37 [2,83; n.v.]	0,80 [0,56; 1,14]	0,212
Diarrhö	251	103 (41,0)	148 (59,0)	16,35 [9,84; 22,57]	129	46 (35,7)	83 (64,3)	18,91 [6,48; n.v.]	0,88 [0,62; 1,26]	0,496

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

	Ide-Cel				Vergleichstherapien				Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
	N	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Zensierte Patient: innen n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	N	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Zensierte Patient: innen n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
EORTC QLQ-MY20										
Krankheitssymptome	254	118 (46,5)	136 (53,5)	8,88 [6,45; 13,82]	132	60 (45,5)	72 (54,5)	3,88 [2,60; 12,37]	0,67 [0,49; 0,92]	0,015
Nebenwirkungen	254	104 (40,9)	150 (59,1)	14,90 [9,21; 22,89]	132	56 (42,4)	76 (57,6)	6,94 [3,85; 18,65]	0,66 [0,47; 0,92]	0,016
Datenschnitt: 28.04.2023 a: Kaplan-Meier Methode b: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorherige Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p). c: Log-Rank-Test stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p). Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient:innen; n: Anteil an Patient:innen										

Für den Endpunkt Symptomatik, gemessen an den Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20, für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung mit einer Responseschwelle von zehn Punkten, zeigte sich in der ITT-Population der Studie KarMMa-3 (Datenschnitt: 28.04.2024) bei sechs der zehn Skalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, davon in vier Skalen zugunsten von Ide-Cel. In den übrigen Skalen lag ein numerischer Vorteil für Ide-Cel vor.

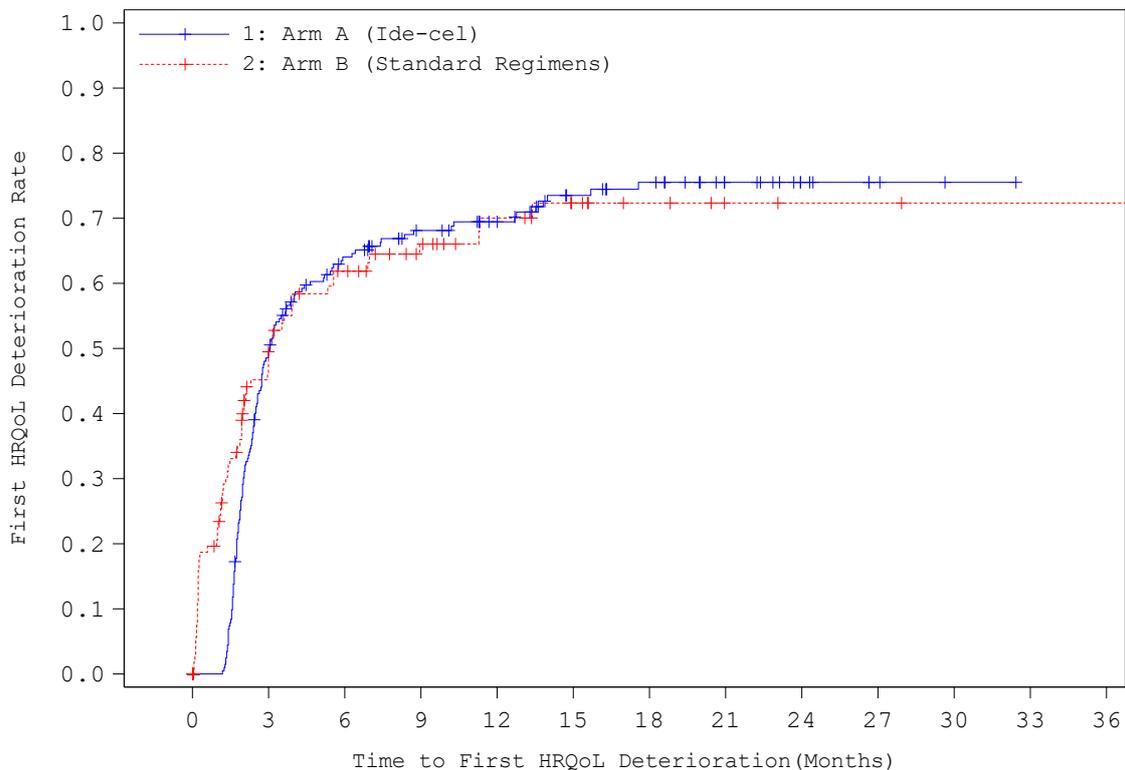
Bei den EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ide-Cel gegenüber Behandlungsarm B bei den Subskalen Dyspnoe (HR = 0,54; 95 %-KI: [0,39; 0,76]; $p < 0,001$) und Schlaflosigkeit (HR = 0,64; 95 %-KI: [0,46; 0,90]; $p = 0,010$). Für die Symptomskala Dyspnoe lag die mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung bei 17,6 Monaten bei Patient:innen aus dem Ide-Cel Behandlungsarm gegenüber einer medianen Zeit von 5,9 Monaten bei Behandlungsarm B. Bei der Symptomskala Schlaflosigkeit lag die mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung bei 13,2 Monaten bei Patient:innen aus dem Ide-Cel Behandlungsarm gegenüber einer medianen Zeit von 7,6 Monaten bei Behandlungsarm B (siehe Tabelle 4-42).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten für Ide-Cel zeigte sich bei den Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen (HR = 1,86; 95 %-KI: [1,31; 2,62]; $p < 0,001$) und Appetitlosigkeit (HR = 1,62; 95 %-KI: [1,14; 2,28]; $p = 0,006$). Bei der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zeigte sich eine mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung von 2,4 Monaten bei Patient:innen aus dem Ide-Cel Behandlungsarm gegenüber 22,4 Monaten bei Behandlungsarm B. Bei der Symptomskala Appetitlosigkeit zeigte sich eine mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung von 2,5 Monaten bei Patient:innen aus dem Ide-Cel Behandlungsarm, bei Behandlungsarm B konnte der Median nicht geschätzt werden (siehe Tabelle 4-42).

Für die weiteren vier Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 (Fatigue, Schmerz, Obstipation und Diarrhö) zeigte sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Ide-Cel, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Für die Myelom-spezifischen Symptomskalen des EORTC-QLQ-MY20 Krankheitssymptome und Nebenwirkungen zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ide-Cel für Krankheitssymptome (HR = 0,67; 95 %-KI: [0,49; 0,92]; $p = 0,015$) und Nebenwirkungen (HR = 0,66; 95 %-KI: [0,47; 0,92]; $p = 0,016$). Bei der Symptomskala Krankheitssymptome lag die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung für Patient:innen aus dem Ide-Cel Behandlungsarm bei 8,9 Monate, gegenüber 3,9 Monaten bei Behandlungsarm B. Bei der Symptomskala Nebenwirkungen lag die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung für Patient:innen aus dem Ide-Cel Behandlungsarm bei 14,9 Monate, gegenüber 6,9 Monate bei Behandlungsarm B (siehe Tabelle 4-42).

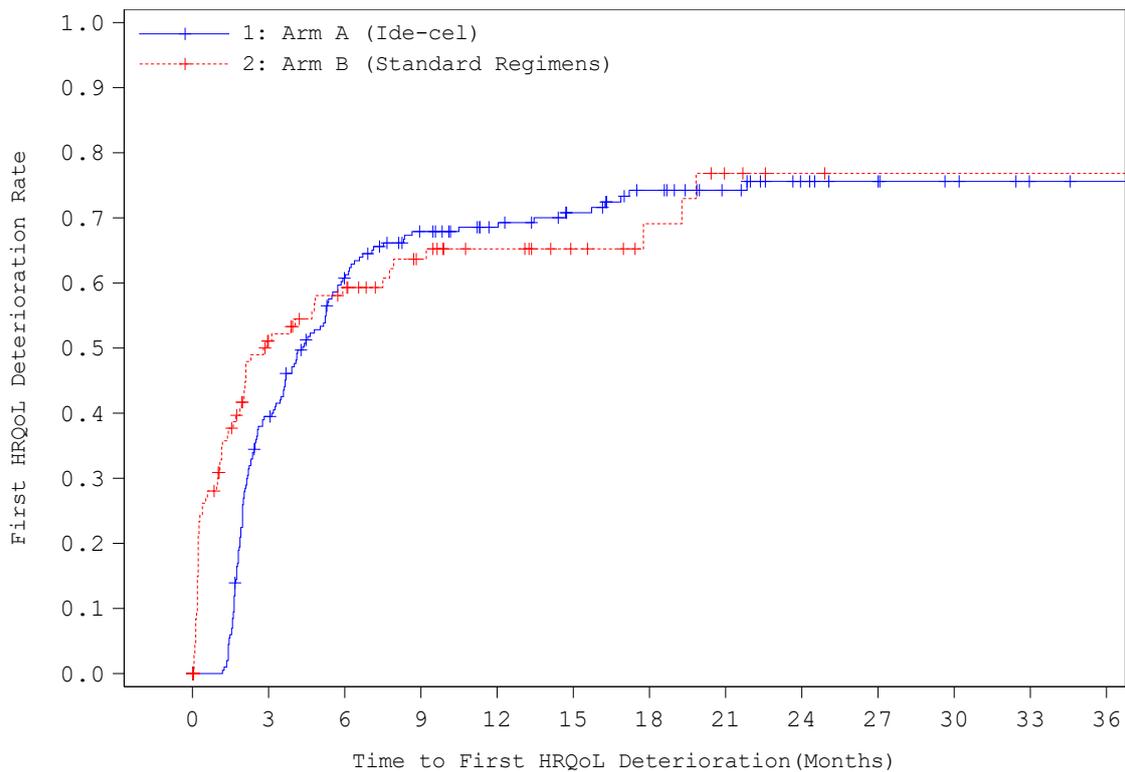
Die Kaplan-Meier Kurven für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung auf den Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 und -MY20 mit einer Responseschwelle von zehn Punkten sind nachfolgend in Abbildung 10 bis Abbildung 19 dargestellt.



Number of Patients at Risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
1:	251	101	66	50	42	28	23	14	7	3	1	0	0	0
2:	131	46	32	22	15	10	6	3	2	2	1	1	1	1

Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomskala Fatigue des EORTC-QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte) für die Studie KarMMa-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

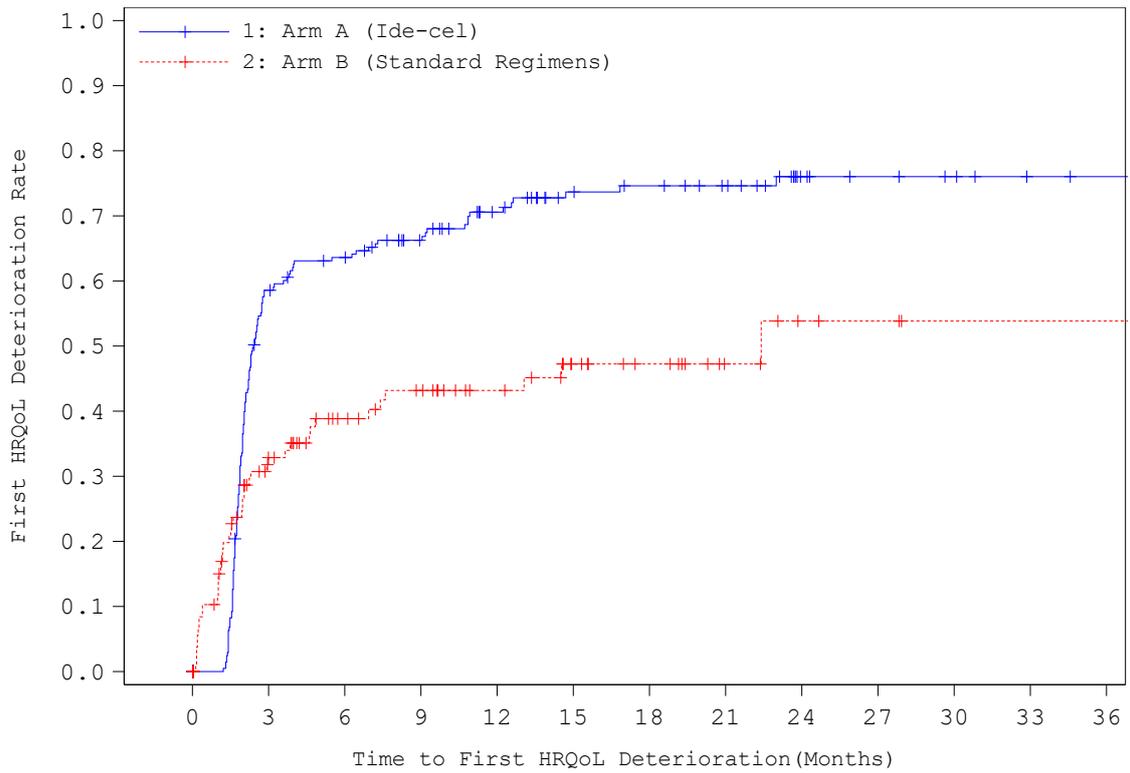
Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; EORTC-QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life)



Number of Patients at Risk													
1:	246	120	73	54	44	36	27	20	12	9	6	3	2
2:	130	44	33	23	17	12	8	4	2	1	1	1	1

Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomskala Schmerz des EORTC-QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte) für die Studie KarMMa-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

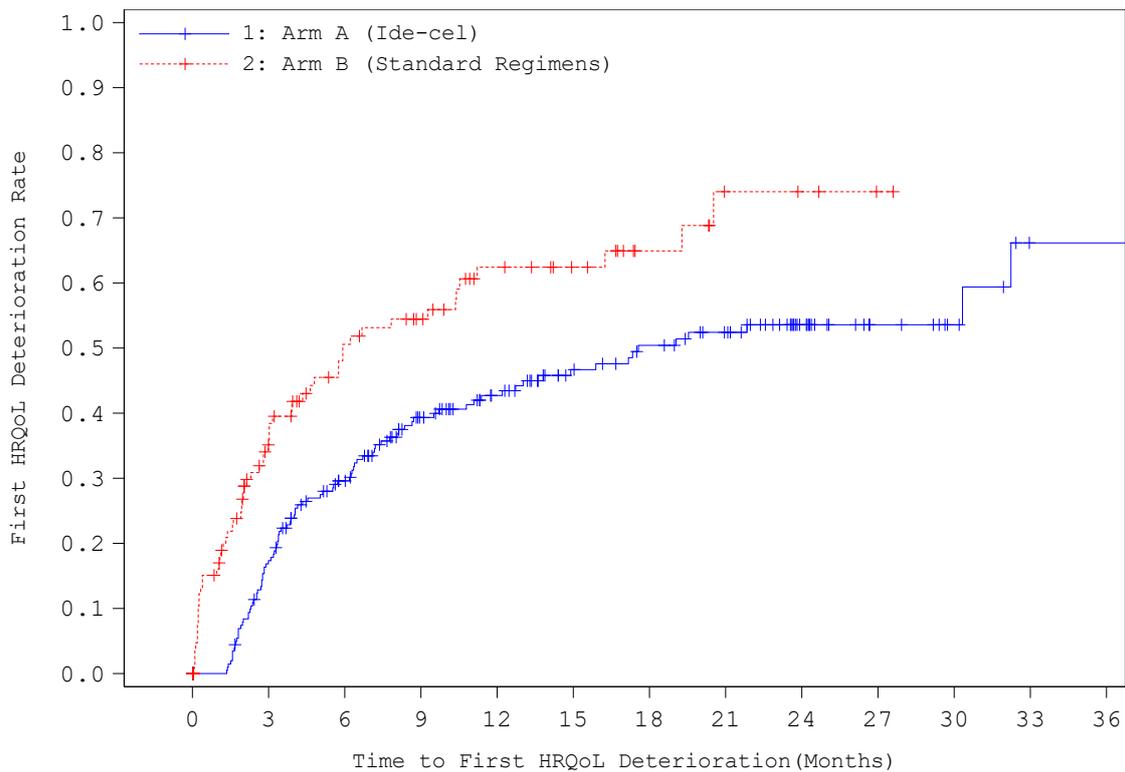
Abkürzungen: Ide-Cel: Idcabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; EORTC-QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life)



Number of Patients at Risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
1:	254	84	71	57	41	29	26	22	10	7	5	2	1	
2:	132	61	45	38	30	21	16	9	5	4	2	2	2	

Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC-QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte) für die Studie KarMMa-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

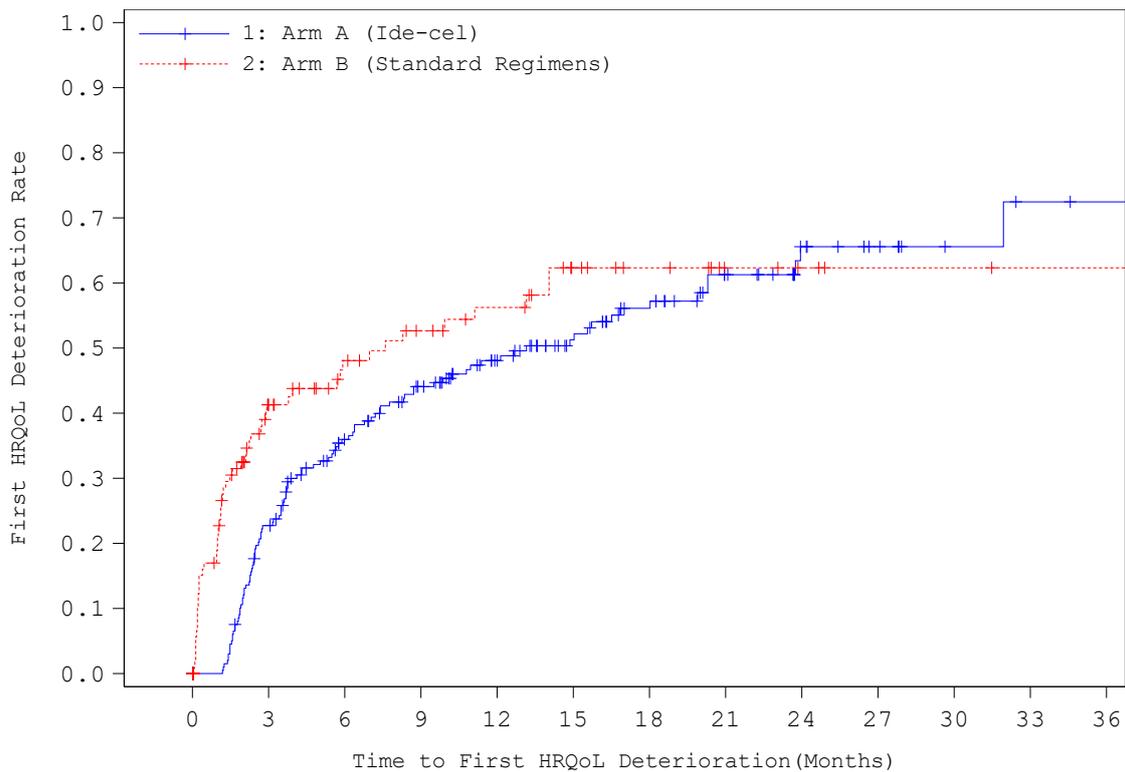
Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; EORTC-QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life)



Number of Patients at Risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
1:	248	166	130	96	78	60	52	44	26	14	9	3	3	
2:	129	59	39	32	21	16	9	4	3	1	0	0	0	

Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomskala Dyspnoe des EORTC-QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte) für die Studie KarMMa-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

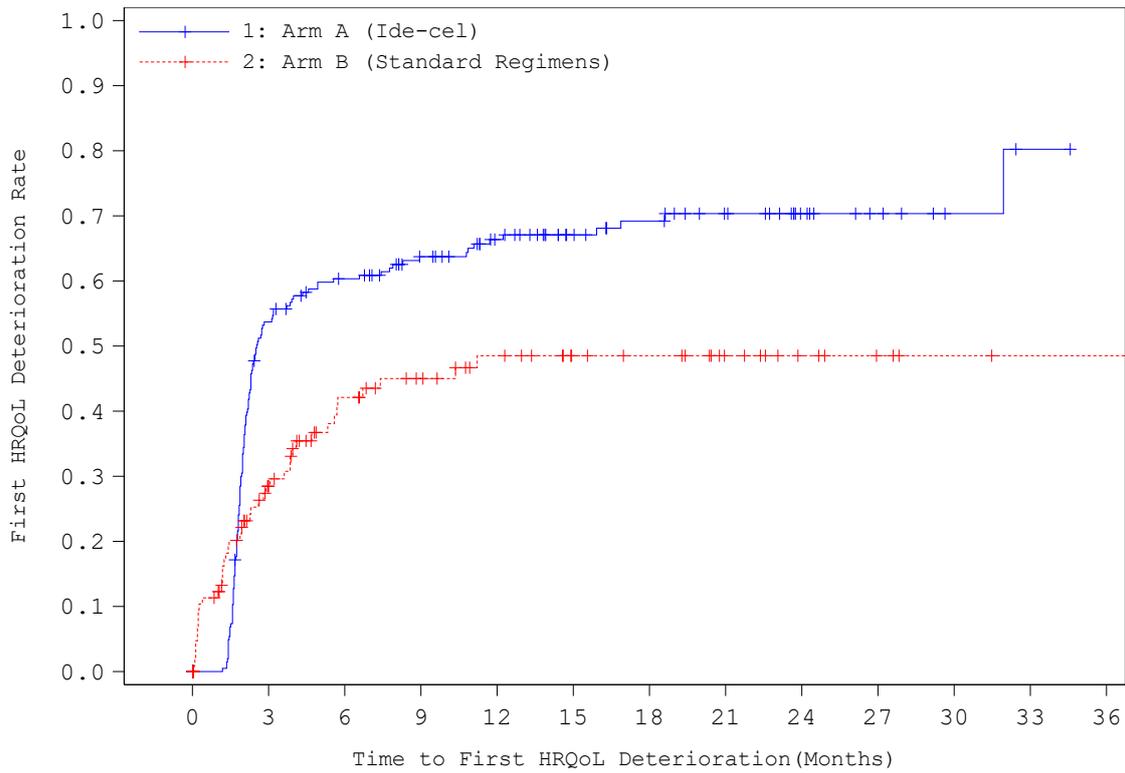
Abkürzungen: Ide-Cel: Idcabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; EORTC-QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life)



Number of Patients at Risk	
1:	244 152 113 92 71 53 40 26 15 10 5 3 2
2:	130 49 36 29 24 15 11 6 4 2 2 1 1

Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC-QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte) für die Studie KarMMA-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

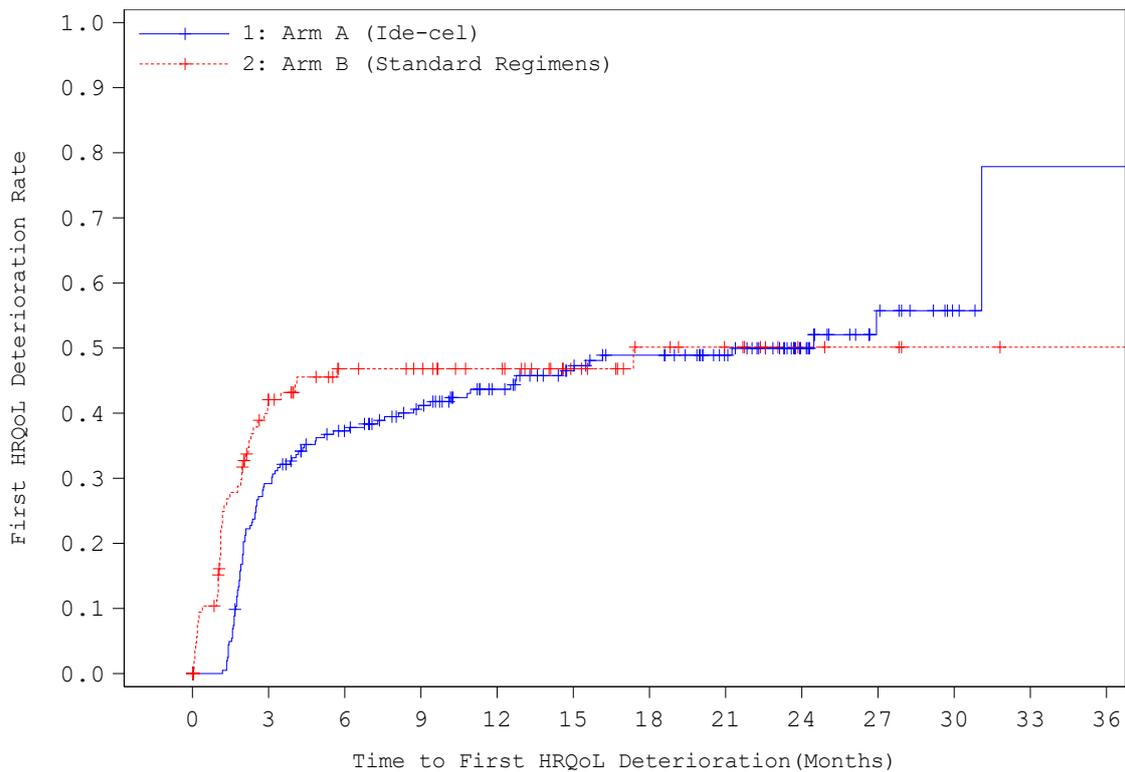
Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; EORTC-QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life)



Number of Patients at Risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
1:	252	93	75	60	47	34	28	21	12	7	3	1	0	
2:	131	63	43	35	28	21	19	13	8	5	3	2	2	

Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC-QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte) für die Studie KarMMA-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

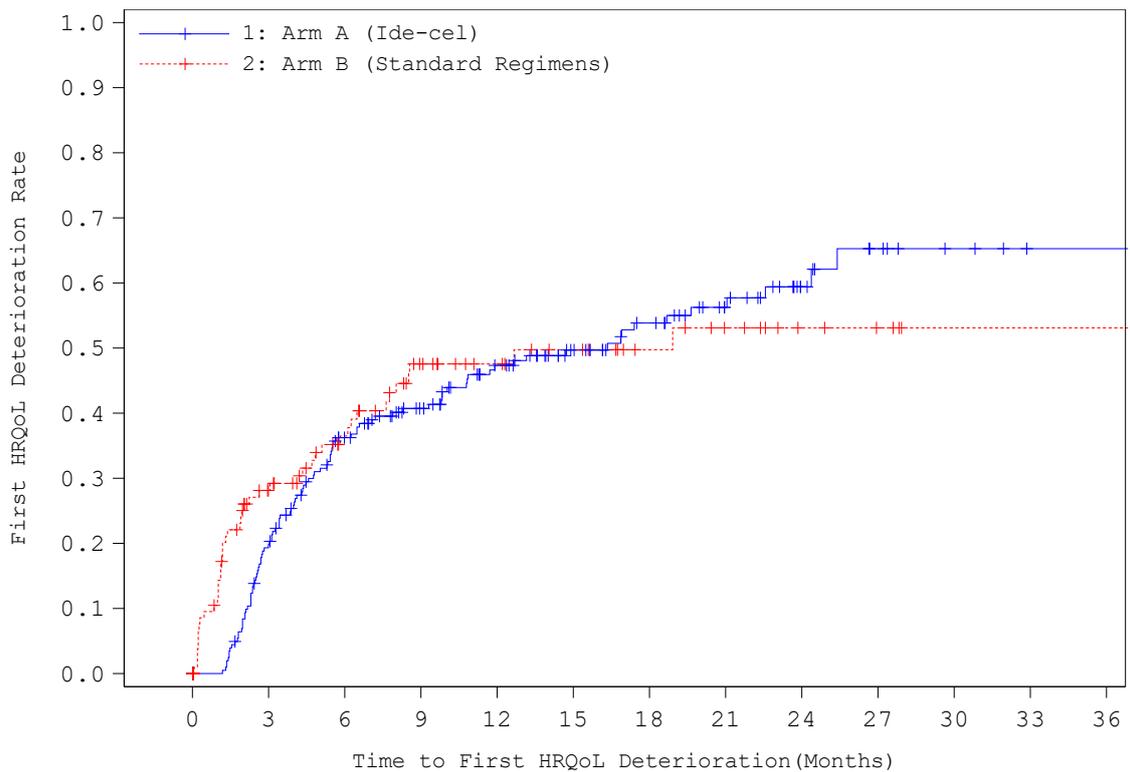
Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; EORTC-QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life)



Number of Patients at Risk													
1:	249	143	118	101	83	69	61	49	28	12	4	1	1
2:	130	53	40	37	31	21	14	11	5	4	2	1	1

Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomskala Obstipation des EORTC-QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte) für die Studie KarMMA-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

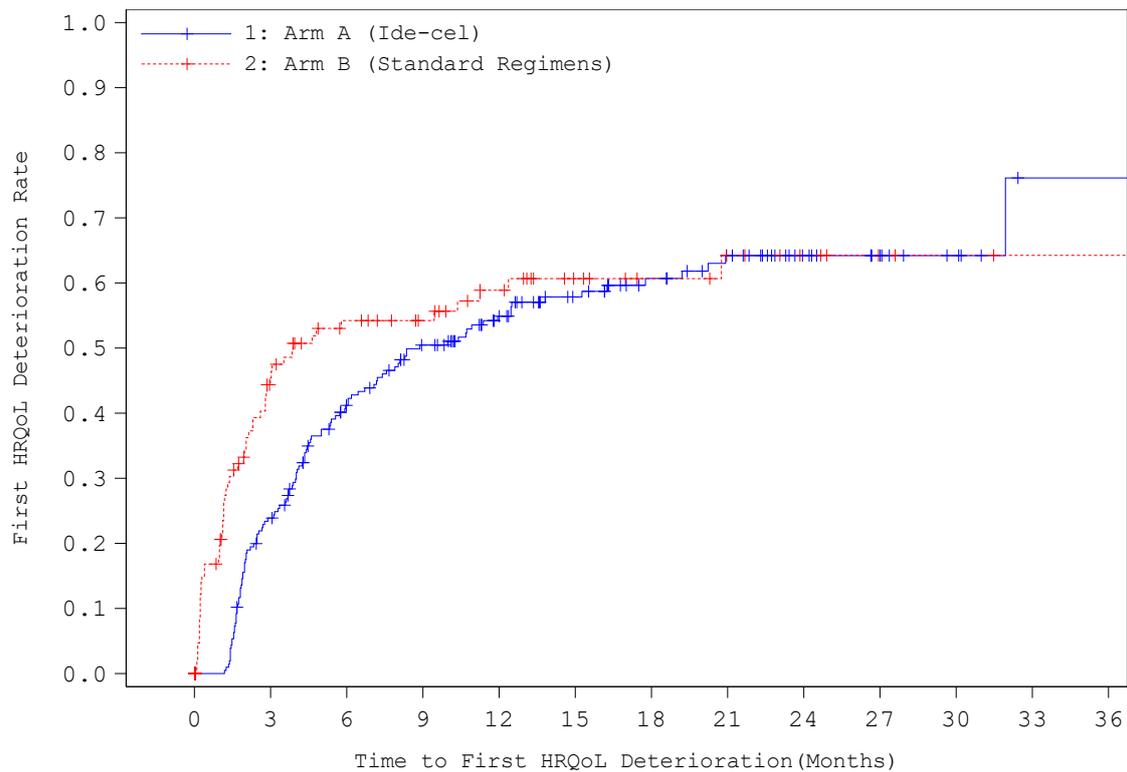
Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; EORTC-QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life)



Number of Patients at Risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
1:	251	161	118	96	74	56	43	30	16	9	5	2	2	
2:	129	66	49	33	26	21	15	11	6	4	1	1	1	

Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomskala Diarrhö des EORTC-QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte) für die Studie KarMMa-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

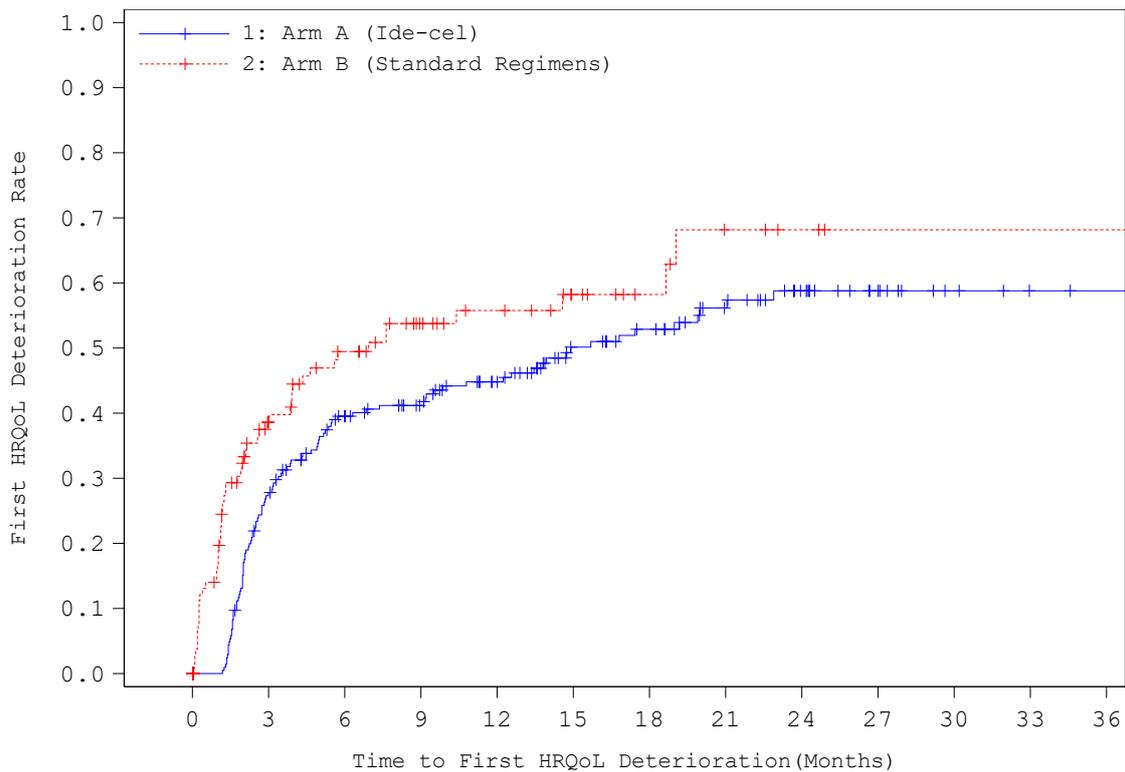
Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; EORTC-QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life)



Number of Patients at Risk													
1:	254	155	110	87	66	49	37	29	17	11	6	1	1
2:	132	52	38	32	24	16	12	9	6	3	2	1	1

Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomskala Krankheitssymptome des EORTC-QLQ-MY20 (Responseschwelle 10 Punkte) für die Studie KarMMa-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life)



Number of Patients at Risk	
1:	254 147 113 100 82 58 49 36 24 15 8 5 4
2:	132 53 39 27 21 14 9 5 3 1 1 1 1

Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomskala Nebenwirkungen des EORTC-QLQ-MY20 (Responseschwelle 10 Punkte) für die Studie KarMMA-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life)

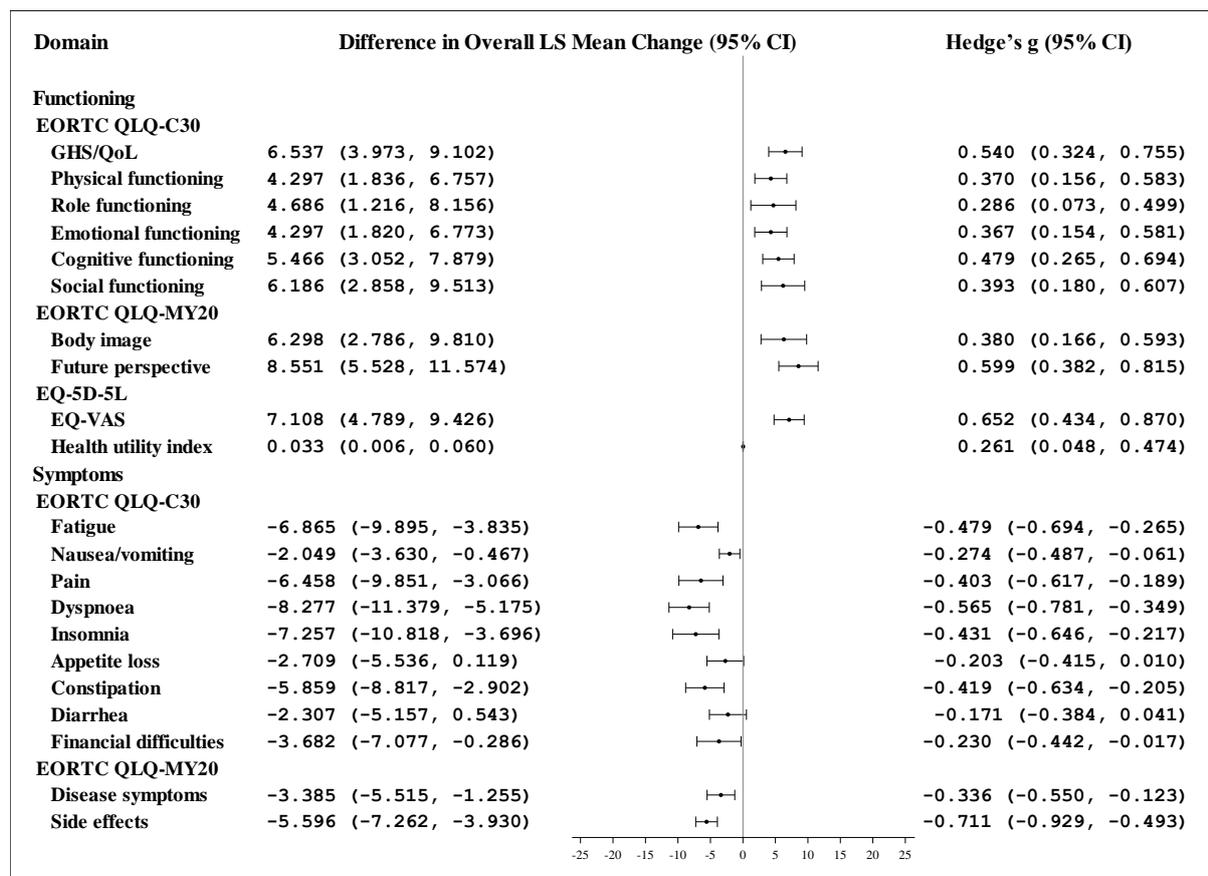
Ergänzende Analyse: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline

Abbildung 20: Forest-Plot der Ergebnisse der mittleren Veränderungen auf den Skalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20 gegenüber Baseline für die Studie KarMMa-3 (cLDA Analyse; Treatment Policy Strategie) – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); cLDA: constrained Longitudinal Data Analysis; ITT: Intention-to-Treat; EORTC-QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; LS: Least Square; GHS/QoL: Global Health Status / Quality of Life

Für die Analysen zur mittleren Veränderung im Studienverlauf auf den Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 gegenüber Baseline, unter Verwendung eines constrained Longitudinal Data Analysis (cLDA) Modells basierend auf der "Treatment-Policy-Strategie", zeigten sich in der Studie KarMMa-3 (Datenschnitt 28.04.2023), signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Signifikante Vorteile für Ide-Cel, die gemessen am KI für das Hedges' g größer als nur geringfügig sind, zeigten sich auf den EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen Fatigue, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Obstipation und auf der EORTC-QLQ-MY20 Symptomskala Nebenwirkungen (siehe Abbildung 20). Die Verlaufskurven zu den mittleren Veränderungen im Studienverlauf gegenüber Baseline sind nachfolgend dargestellt (siehe Abbildung 21 bis Abbildung 30).

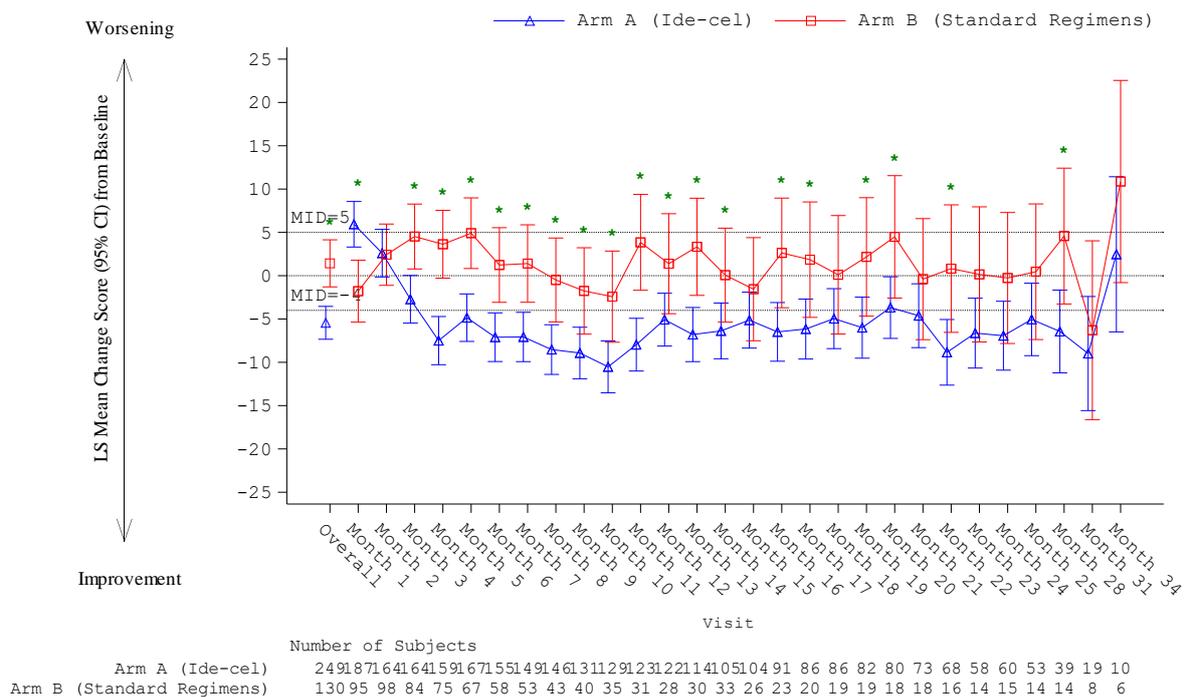


Abbildung 21: Verlaufskurve der mittleren Veränderungen auf der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; LSMean: Mittelwert (Least Square Means)

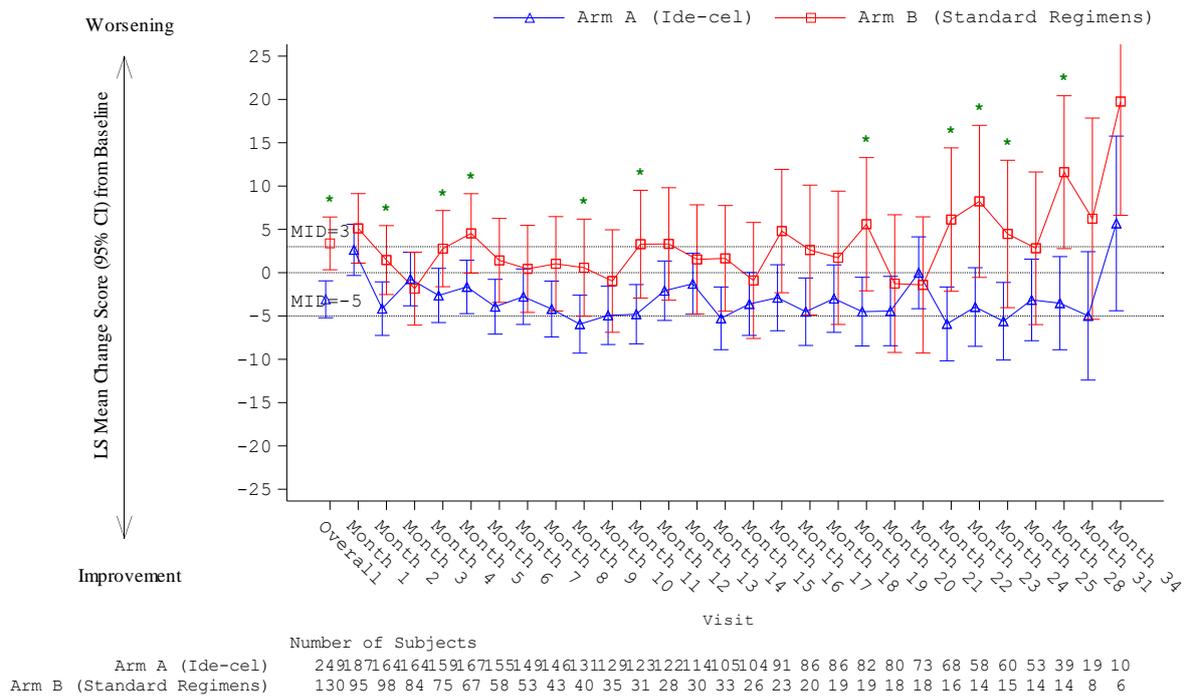


Abbildung 22: Verlaufskurve der mittleren Veränderungen auf der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; LSMean: Mittelwert (Least Square Means)

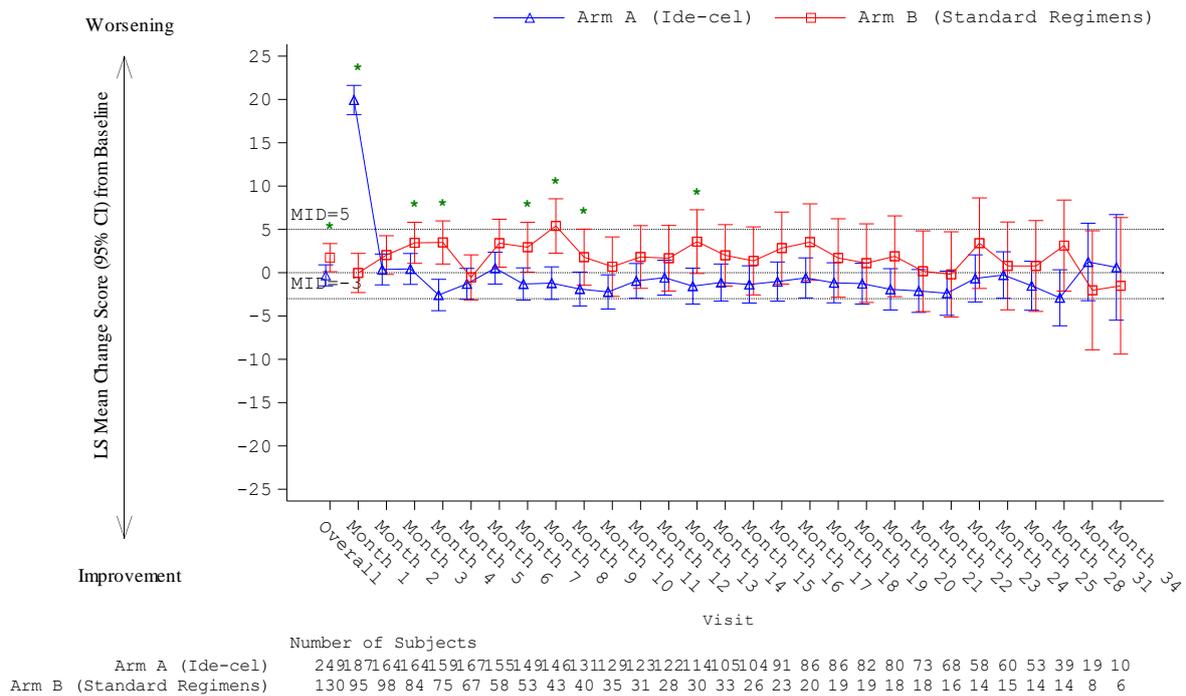


Abbildung 23: Verlaufskurve der mittleren Veränderungen auf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; LSMean: Mittelwert (Least Square Means)

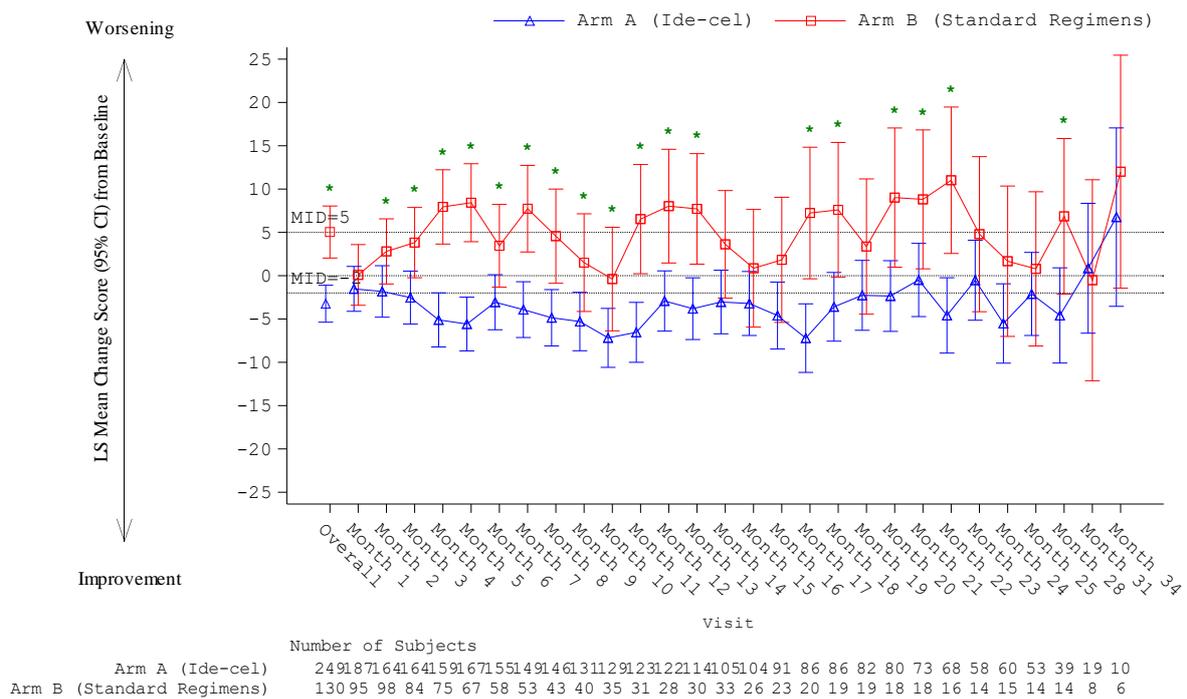


Abbildung 24: Verlaufskurve der mittleren Veränderungen auf der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; LS Mean: Mittelwert (Least Square Means)

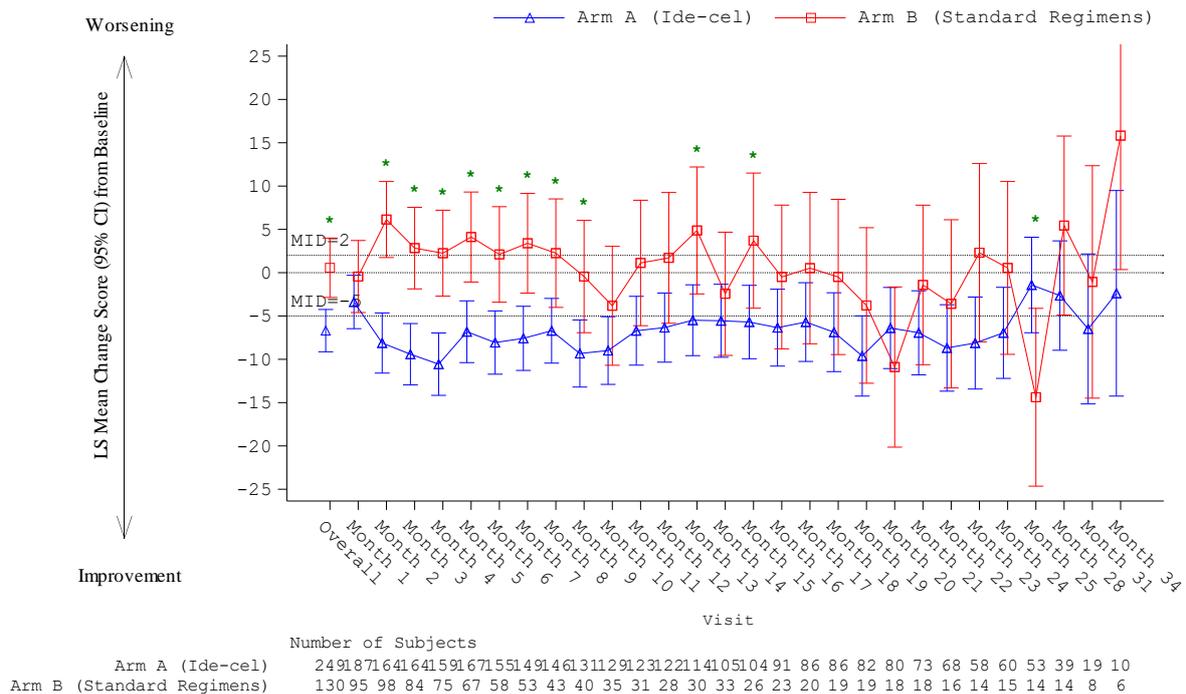


Abbildung 25: Verlaufskurve der mittleren Veränderungen auf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; LSMean: Mittelwert (Least Square Means)

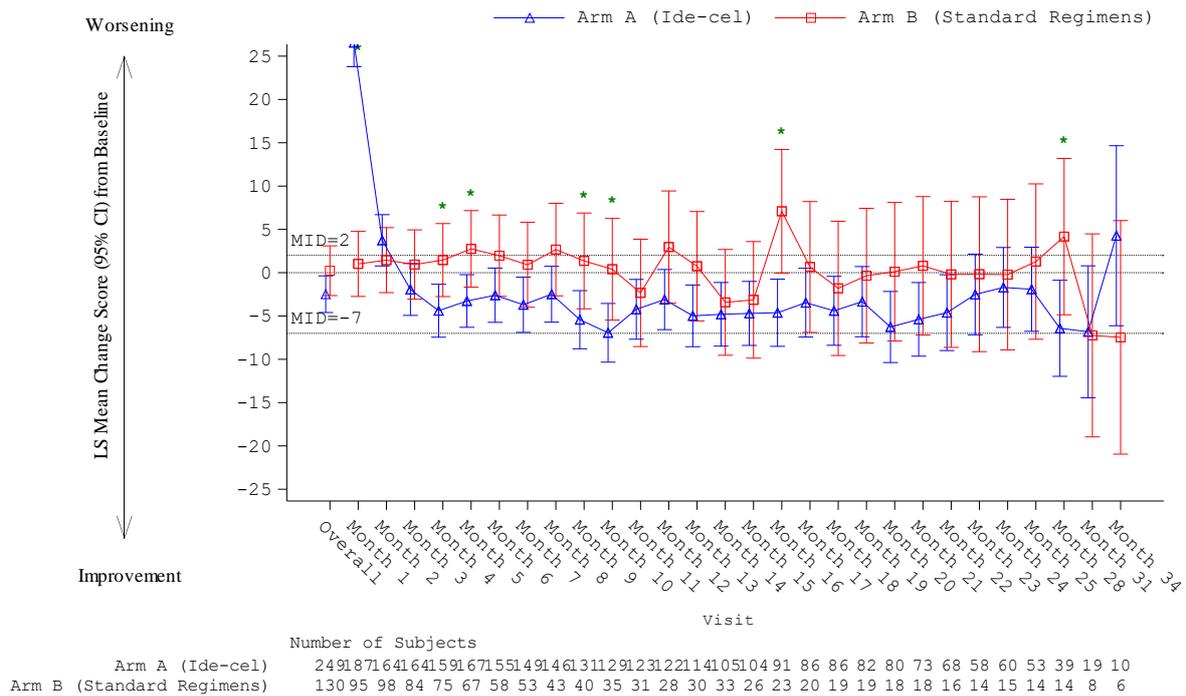


Abbildung 26: Verlaufskurve der mittleren Veränderungen auf der Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; LSMean: Mittelwert (Least Square Means)

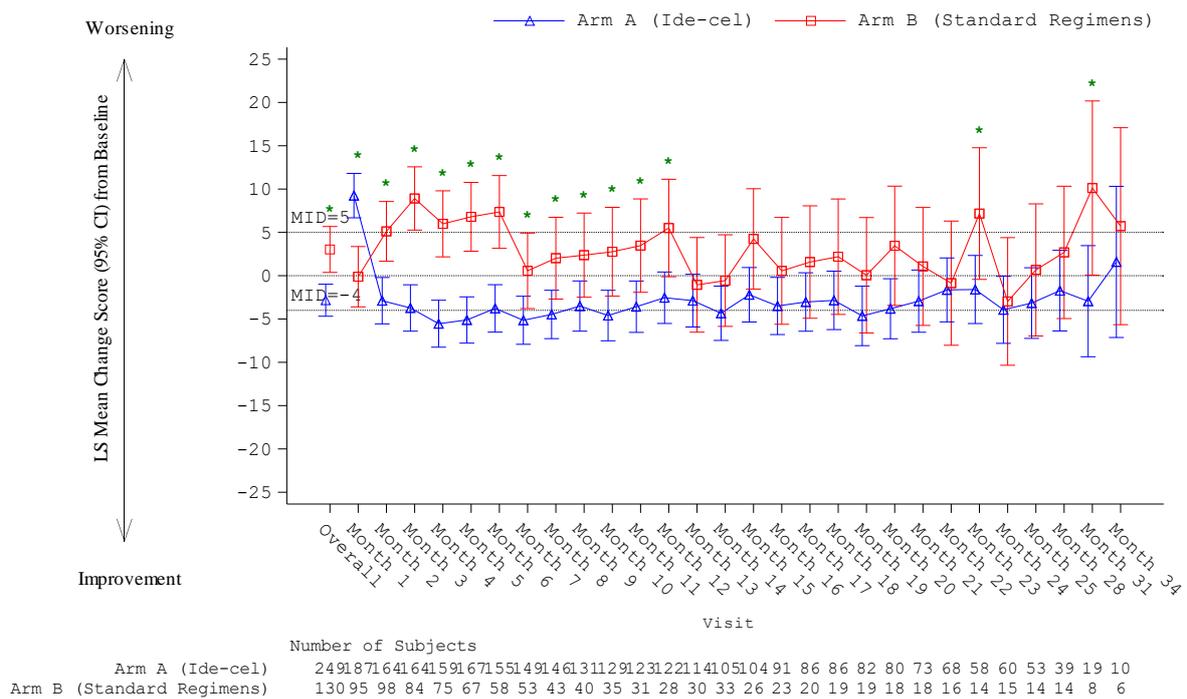


Abbildung 27: Verlaufskurve der mittleren Veränderungen auf der Symptomskala Obstipation des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; LSMean: Mittelwert (Least Square Means)

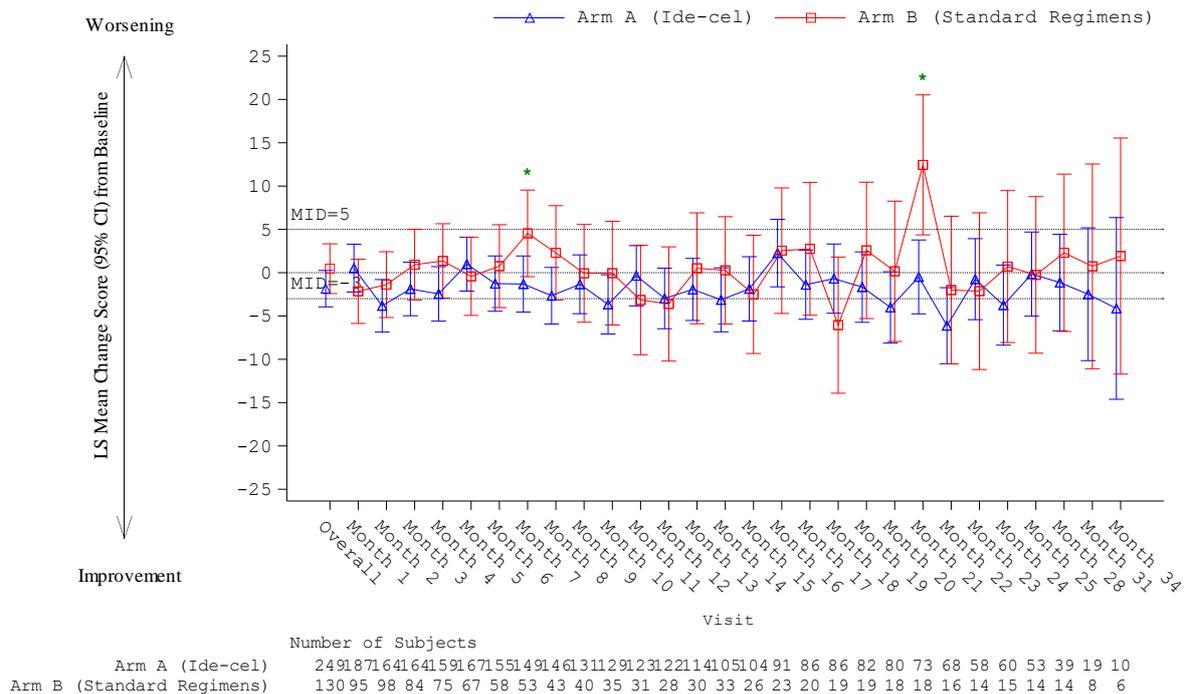


Abbildung 28: Verlaufskurve der mittleren Veränderungen auf der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; LSMean: Mittelwert (Least Square Means)

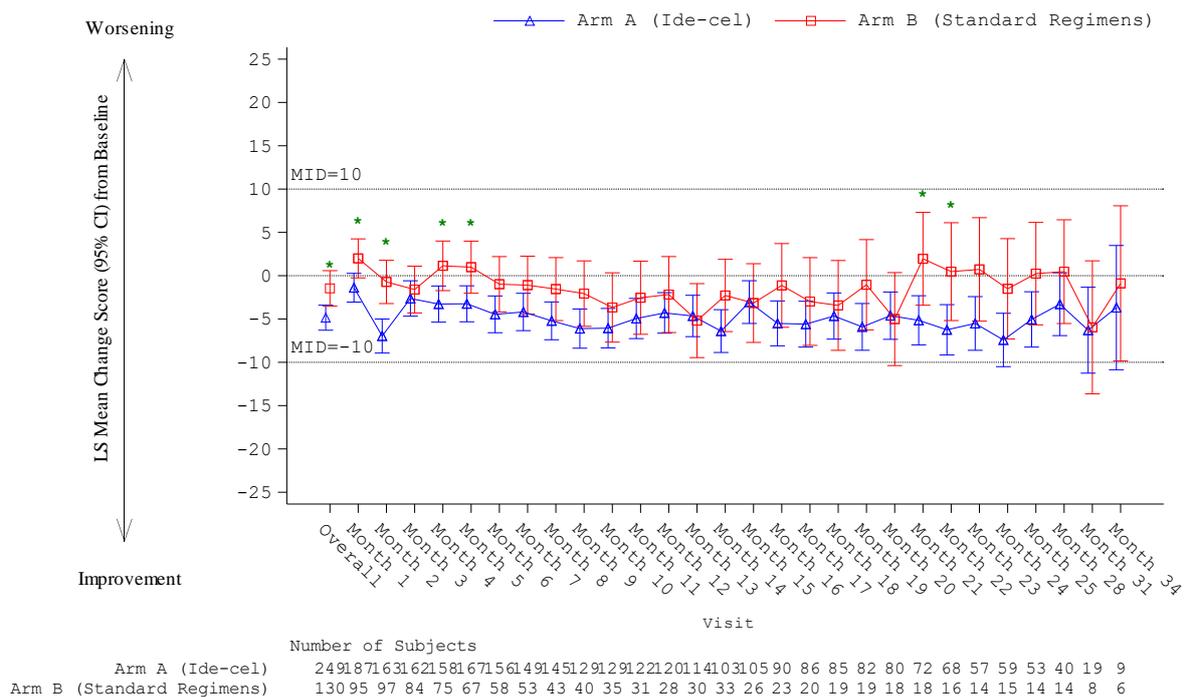


Abbildung 29: Verlaufskurve der mittleren Veränderungen auf der Symptomskala Krankheitssymptome des EORTC QLQ-MY20 gegenüber Baseline für die Studie KarMMA-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; LS Mean: Mittelwert (Least Square Means)

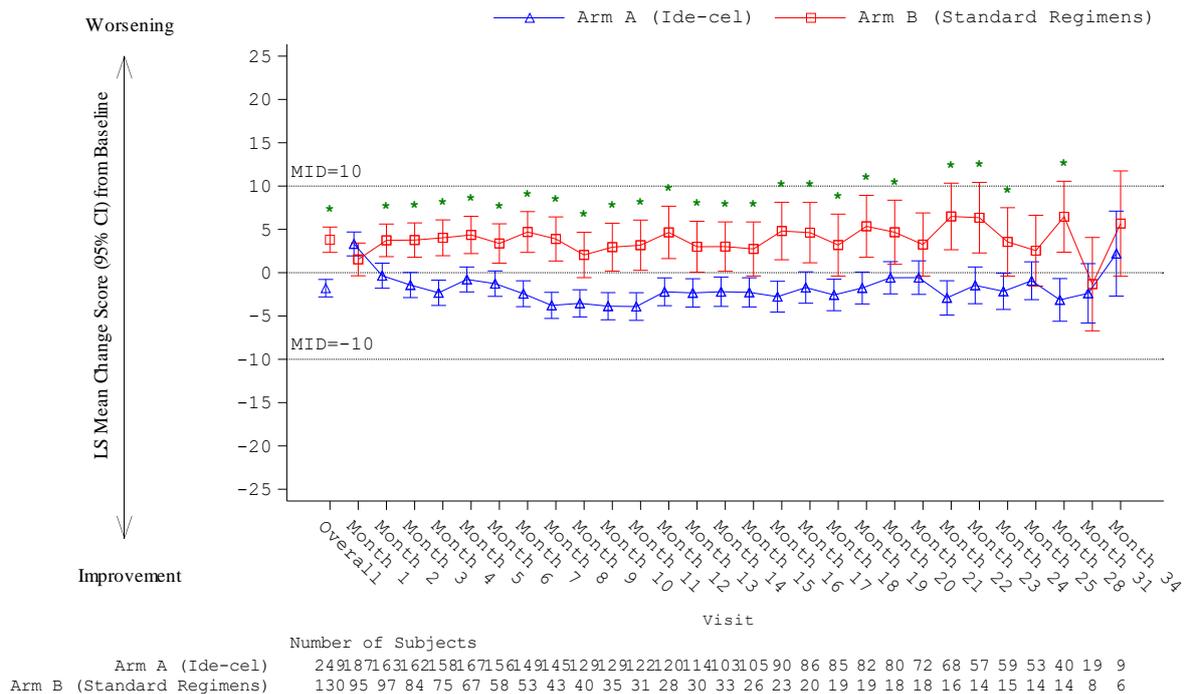


Abbildung 30: Verlaufskurve der mittleren Veränderungen auf der Symptomskala Nebenwirkungen des EORTC QLQ-MY20 gegenüber Baseline für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; LS Mean: Mittelwert (Least Square Means)

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.

Meta-Analysen

Es liegt mit der Studie KarMMa-3 nur eine relevante Studie vor. Eine Meta-Analyse kann somit nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie KarMMa-3 auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutiert. Die Ergebnisse des Endpunktes Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20 ergeben keine weiteren Aspekte, die eine Übertragbarkeit einschränken würden.

4.3.1.3.1.5 Gesundheitszustand - RCT

Tabelle 4-43: Operationalisierung des Gesundheitszustandes in der Studie KarMMA-3

Studie	Operationalisierung
KarMMA-3	<p>Der Gesundheitszustand wurde anhand der VAS des Fragenbogens EQ-5D erhoben.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Der Gesundheitszustand wurde auf Basis der ITT-Population ausgewertet. Gemäß der verwendeten "Treatment-Policy-Strategie" wurden Daten nach Krankheitsprogression, Behandlungswechsel zu Ide-Cel und Abbruch der Behandlung aufgrund inakzeptabler Toxizität in die Analysen einbezogen.</p> <p><u>Analyse:</u> Als Hauptanalyse wurde die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung dargestellt, definiert als eine Verschlechterung um mindestens die vordefinierte Responseschwelle im Vergleich zu Baseline. Patient:innen, bei denen der Baselinewert fehlt und/oder bei denen keine Bewertungen nach Baseline vorliegen, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Patient:innen ohne Verschlechterung wurden zum Zeitpunkt der letzten vorhandenen Bewertung der jeweiligen Skala zensiert. Für die Hauptanalyse wurde die klinisch relevante Responseschwelle von 15 Punkten berücksichtigt. Die Responseschwelle von 10 Punkten wurde zusätzlich dargestellt. Als ergänzende Analyse wurde die mittlere Veränderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline im Studienverlauf dargestellt. Als Ausgangswert wurde derjenige Wert für die Analyse herangezogen, der zur letzten verfügbaren Bewertung vor oder zum Zeitpunkt der Leukapherese im Ide-Cel Behandlungsarm oder am ersten Behandlungstag im Behandlungsarm B vorlag; bei Patient:innen für die dies nicht zutreffend ist, wurde die letzte Erhebung zum Zeitpunkt der Randomisierung oder vor der Randomisierung (+ 7 Tage) als Baseline herangezogen. Die Auswertung wurde mittels cLDA mit „random intercept“ und „random slope“ durchgeführt. Das Modell geht von einer unstrukturierten Kovarianzmatrix aus, um die Korrelationen zwischen den wiederholten Messungen zu modellieren, und beinhaltet als Kovariablen neben Behandlung, Zeit (als diskrete Variable) sowie den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung den Interaktionsterm Zeit*Behandlungsgruppe. Entsprechend der Treatment Policy Strategie wurden Werte nach dem Auftreten von interkurrenten Ereignissen (Krankheitsprogression, Behandlungswechsel, Behandlungsabbruch aufgrund Toxizität) in der Analyse berücksichtigt.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Der Gesundheitszustand wurde zum Screening (Baseline), innerhalb von 3 Tagen vor LDC (nur Ide-Cel Behandlungsarm; Baseline-Evaluierung) und während der Behandlung (ab Tag der Infusion im Ide-Cel Behandlungsarm) bis zu Monat 25 monatlich erhoben (auch bei vorzeitigen Therapieabbruch ohne PD in Behandlungsarm B). Anschließend erfolgte die Erhebung alle 3 Monate und zur PFS-Abbruchuntersuchung bzw. dem Studienende, sowie alle 6 Monate für 2 Jahre während des Survival Follow-Up.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> Es wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 28.04.2023 dargestellt.</p>
<p>Abkürzungen: cLDA: constrained Longitudinal Data Analysis; ITT: Intention-to-Treat; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PRO: Patient-Reported Outcome; VAS: Visuelle Analogskala</p>	

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

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

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KarMMA-3	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie KarMMA-3 wurde als RCT durchgeführt und weist somit auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotential auf. Der Endpunkt Gesundheitszustand ist ein patientenberichteter Endpunkt, wodurch eine subjektive Beeinflussung und somit eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann. Die Analysen erfolgten anhand der ITT-Population, die alle randomisierten Patient:innen umfasst. Gemäß der verwendeten "Treatment-Policy-Strategie" wurden Daten nach Krankheitsprogression, Behandlungswechsel zu Ide-Cel und Abbruch der Behandlung aufgrund inakzeptabler Toxizität in die Analysen einbezogen. Die Rücklaufquoten zur Erfassung des Gesundheitszustandes erhoben anhand der VAS des Fragebogens EQ-5D sind in Tabelle 4-45 dargestellt.

Tabelle 4-45: Rücklaufquoten für den Fragebogen EQ-5D VAS nach Erhebungszeitpunkt in der Studie KarMMa-3 (Datenschnitt: 28.04.2023)

Zeitpunkt	Ide-Cel	Vergleichstherapien ^a
	EQ-5D VAS Anzahl der auswertbaren Patient:innen/Anzahl der Patient:innen mit erwarteter Erhebung ^b (%)	EQ-5D VAS Anzahl der auswertbaren Patient:innen/Anzahl der Patient:innen mit erwarteter Erhebung ^b (%)
Baseline ^c	239/254 (94,1)	118/132 (89,4)
Baseline Auswertungen ^d	210/234 (89,7)	n.z.
Monat 1	189/225 (84,0)	98/127 (77,2)
Monat 2	163/223 (73,1)	94/119 (79,0)
Monat 3	160/211 (75,8)	80/102 (78,4)
Monat 4	157/199 (78,9)	72/90 (80,0)
Monat 5	161/192 (83,9)	65/79 (82,3)
Monat 6	155/185 (83,8)	53/65 (81,5)
Monat 7	145/177 (81,9)	49/57 (86,0)
Monat 8	141/167 (84,4)	40/44 (90,9)
Monat 9	130/160 (81,3)	36/41 (87,8)
Monat 10	125/150 (83,3)	34/38 (89,5)
Monat 11	121/147 (82,3)	31/36 (86,1)
Monat 12	116/140 (82,9)	26/34 (76,5)
Monat 13	111/130 (85,4)	27/33 (81,8)
Monat 14	102/122 (83,6)	28/31 (90,3)
Monat 15	99/118 (83,9)	25/29 (86,2)
Monat 16	87/111 (78,4)	22/25 (88,0)
Monat 17	83/104 (79,8)	18/21 (85,7)
Monat 18	83/102 (81,4)	16/18 (88,9)
Monat 19	77/97 (79,4)	16/18 (88,9)
Monat 20	75/92 (81,5)	16/18 (88,9)
Monat 21	68/86 (79,1)	15/17 (88,2)
Monat 22	66/81 (81,5)	15/15 (100,0)
Monat 23	55/74 (74,3)	13/14 (92,9)
Monat 24	56/71 (78,9)	10/11 (90,9)
Monat 25	46/60 (76,7)	9/10 (90,0)
Monat 28	29/34 (85,3)	7/7 (100,0)
Monat 31	17/24 (70,8)	5/6 (83,3)
Monat 34	7/11 (63,6)	4/4 (100,0)

Zeitpunkt	Ide-Cel	Vergleichstherapien ^a
	EQ-5D VAS Anzahl der auswertbaren Patient:innen/Anzahl der Patient:innen mit erwarteter Erhebung ^b (%)	EQ-5D VAS Anzahl der auswertbaren Patient:innen/Anzahl der Patient:innen mit erwarteter Erhebung ^b (%)
Monat 37	2/6 (33,3)	2/2 (100,0)
Monat 40	4/6 (66,7)	1/1 (100,0)
Monat 43	1/2 (50,0)	1/1 (100,0)
Monat 46	1/1 (100,0)	0/0
PFS Abbruch-Untersuchung	103/144 (71,5)	0/0
Ende der Behandlung	0/0	70/113 (61,9)
Survival Follow-Up Visite 2	15/118 (12,7)	0/13 (0,0)
Survival Follow-Up Visite 3	8/100 (8,0)	0/11 (0,0)
Survival Follow-Up Visite 4	3/86 (3,5)	0/8 (0,0)
Survival Follow-Up Visite 5	4/70 (5,7)	0/7 (0,0)
Survival Follow-Up Visite 6	2/67 (3,0)	0/6 (0,0)
Survival Follow-Up Visite 7	2/50 (4,0)	0/13 (0,0)
Survival Follow-Up Visite 8	2/53 (3,8)	0/5 (0,0)
Survival Follow-Up Visite 10	1/36 (2,8)	0/4 (0,0)
Survival Follow-Up Visite 11	1/20 (5,0)	0/3 (0,0)
Survival Follow-Up Visite 12	1/25 (4,0)	0/0
Survival Follow-Up Visite 13	1/14 (7,1)	0/1 (0,0)
<p>Datenschnitt: 28.04.2023</p> <p>a: Alle Erhebungszeitpunkte sind enthalten für Patient:innen ohne Leukapharese, bei Cross-over Patient:innen mit geplanter Ide-Cel Gabe, erfolgte die Auswertung bis vor dem Zeitpunkt der Leukapharese.</p> <p>b: Die Erhebung der EQ-5D VAS zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange Patient:innen am Leben und unter der Studientherapie oder am Leben bei Survival Follow-Up Visite.</p> <p>c: Baseline ist die zuletzt verfügbare Auswertung zum Zeitpunkt der Randomisierung. Dieser Wert wurde für die Ableitung der Veränderung zu Baseline herangezogen.</p> <p>d: Baseline Auswertung ist der Erhebungszeitpunkt nach Leukapharese und vor der LDC.</p> <p>Abkürzungen: EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)</p>		

Zu Baseline war die Rücklaufquote für beide Behandlungsarme mit 94,1 % bei Ide-Cel bzw. 89,4 % bei Behandlungsarm B ausreichend hoch und annähernd vergleichbar. Auch wenn die Rücklaufquoten zu Baseline nicht bei 100 % liegen, liegen die Rücklaufquoten für den Datenschnitt 28.04.2023 bezogen auf die Anzahl der Patient:innen, von denen Fragebögen zu erwarten sind im Studienverlauf bis Monat 31 über 70 %. Aus der Dokumentation zu Protokollverletzungen geht hervor, dass ein Teil der Patient:innen die Fragebögen aufgrund von

COVID-19-Pandemie bedingten Restriktionen oder technischen Problemen nicht ausgefüllt hat. Die Ergebnisse der Studie werden dadurch nicht verzerrt.

Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist nicht gegeben. Die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch die Patient:innen aufgrund des Wissens um die Behandlung kann nicht ausgeschlossen werden. Ein weiterer Aspekt, der die Wahrnehmung und Beurteilung der Patient:innen beeinflussen und somit zur Verzerrung beitragen kann, ist der Vergleich einer Einmalgabe von Ide-Cel zu einer kontinuierlichen Gabe der Vergleichstherapien. Eine Beeinflussung während der Datenauswertung kann ausgeschlossen werden, da diese ohne Kenntnis der Behandlungszuteilung durchgeführt wurde (siehe Tabelle 4-44).

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.

Hauptanalyse: Zeit bis zur ersten Verschlechterung

Tabelle 4-46: Ergebnisse zum Gesundheitszustand gemessen anhand der VAS des Fragebogens EQ-5D für die Studie KarMMa-3: Zeit bis zur ersten Verschlechterung – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Ide-Cel				Vergleichstherapien				Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
N	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Zensierte Patient: innen n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	N	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Zensierte Patient: innen n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
Responseschwelle = 15 Punkte									
251	81 (32,3)	170 (67,7)	31,94 [16,91; n.v.]	131	44 [33,6]	87 [66,4]	n.v. [8,09; n.v.]	0,74 [0,51; 1,08]	0,118
Responseschwelle = 10 Punkte									
254	102 (40,2)	152 (59,8)	15,26 [10,79; n.v.]	131	64 [48,9]	67 [51,1]	3,65 [2,14; 9,44]	0,54 [0,39; 0,74]	< 0,001
Datenschnitt: 28.04.2023 a: Kaplan-Meier Methode b: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangene Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p). c: Log-Rank-Test stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangene Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p). Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient:innen; n: Anteil an Patient:innen; n.v.: Nicht verfügbar; PRO: Patient-Reported Outcome									

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der VAS des Fragebogens EQ-5D zeigte sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung bei einer Responseschwelle von 15 Punkten in der ITT-Population der Studie KarMMa-3 (Datenschnitt: 28.04.2023) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 0,74; 95 %-KI: [0,51; 1,08]; p = 0,118).

Bei einer Responseschwelle von zehn Punkten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ide-Cel (HR = 0,54; 95 %-KI: [0,39; 0,74]; p < 0,001) mit einer medianen Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung von 15,3 Monaten bei Patient:innen aus dem Ide-Cel Behandlungsarm gegenüber 3,6 Monaten bei Behandlungsarm B (siehe Tabelle 4-46).

Die Kaplan-Meier Kurven für den Gesundheitszustand anhand der VAS des Fragebogens EQ-5D der Responseschwellen von 15 Punkten und zehn Punkten sind nachfolgend dargestellt (siehe Abbildung 31 und Abbildung 32).

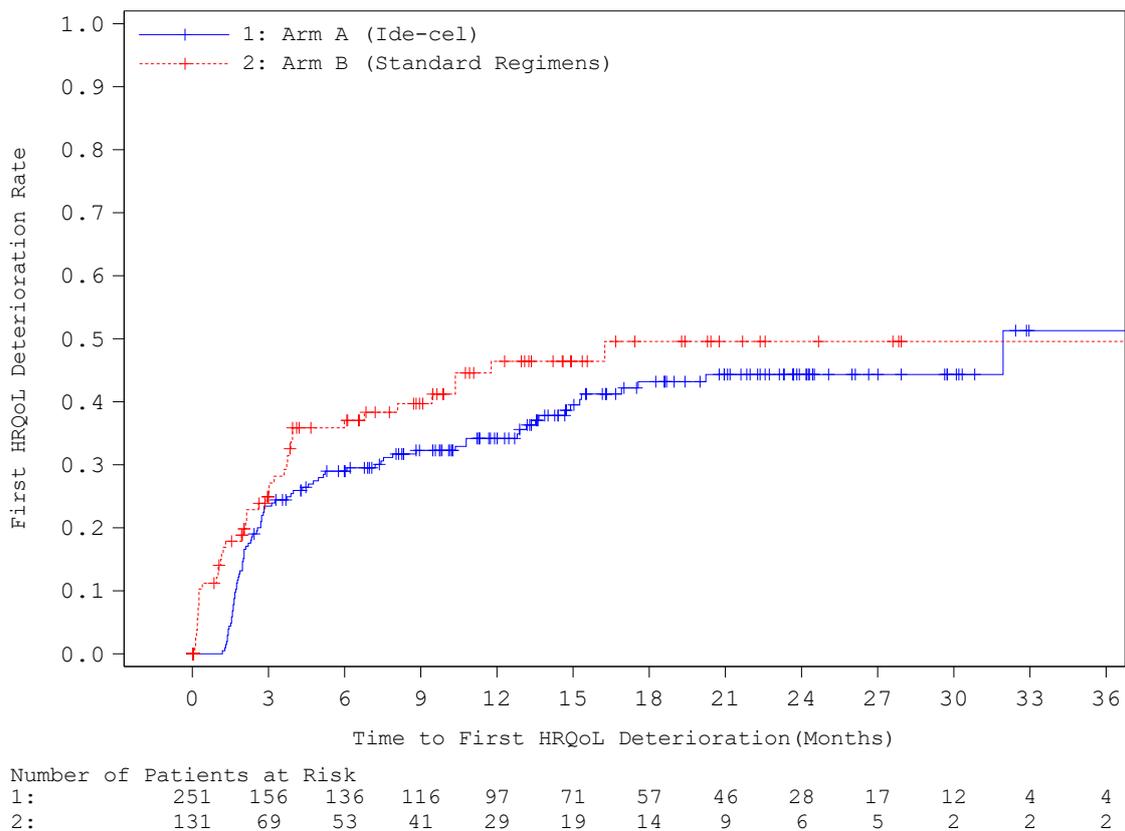
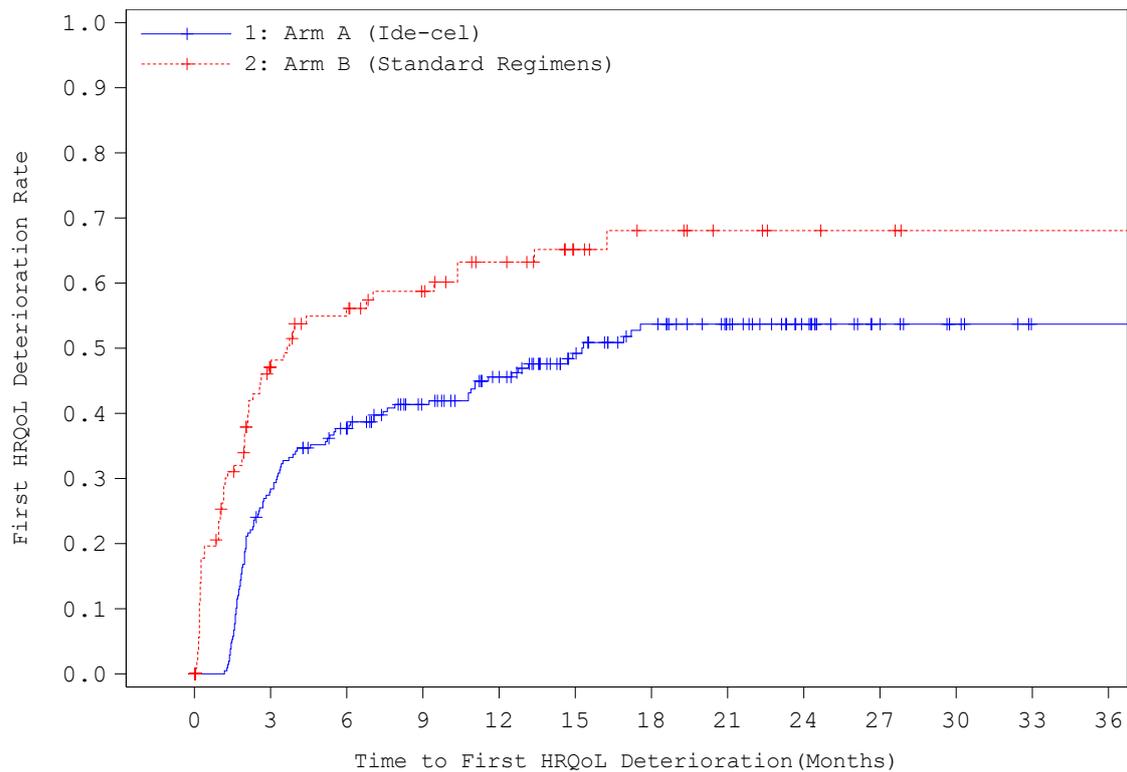


Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Skala Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS (Responseschwelle 15 Punkte) für die Studie KarMMa-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life)



Number of Patients at Risk	
1:	254 148 123 103 85 62 49 38 25 14 8 3 3
2:	131 48 37 30 22 14 10 7 5 4 2 2 2

Abbildung 32: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Skala Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS (Responseschwelle 10 Punkte) für die Studie KarMMA-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life)

Ergänzende Analyse: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline

Für die Analysen zur mittleren Veränderung im Studienverlauf auf der VAS des EQ-5D gegenüber Baseline, unter Verwendung eines cLDA Modells, basierend auf der Treatment Policy Strategie, zeigte sich in der Studie KarMMA-3 (Datenschnitt 28.04.2023) ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen gemessen am KI für das Hedges' g. Der Forest-Plot ist unter Abschnitt 4.3.1.3.1.4 dargestellt (siehe Abbildung 20). Die Verlaufskurve zur mittleren Veränderung im Studienverlauf gegenüber Baseline ist nachfolgend dargestellt (siehe Abbildung 33).

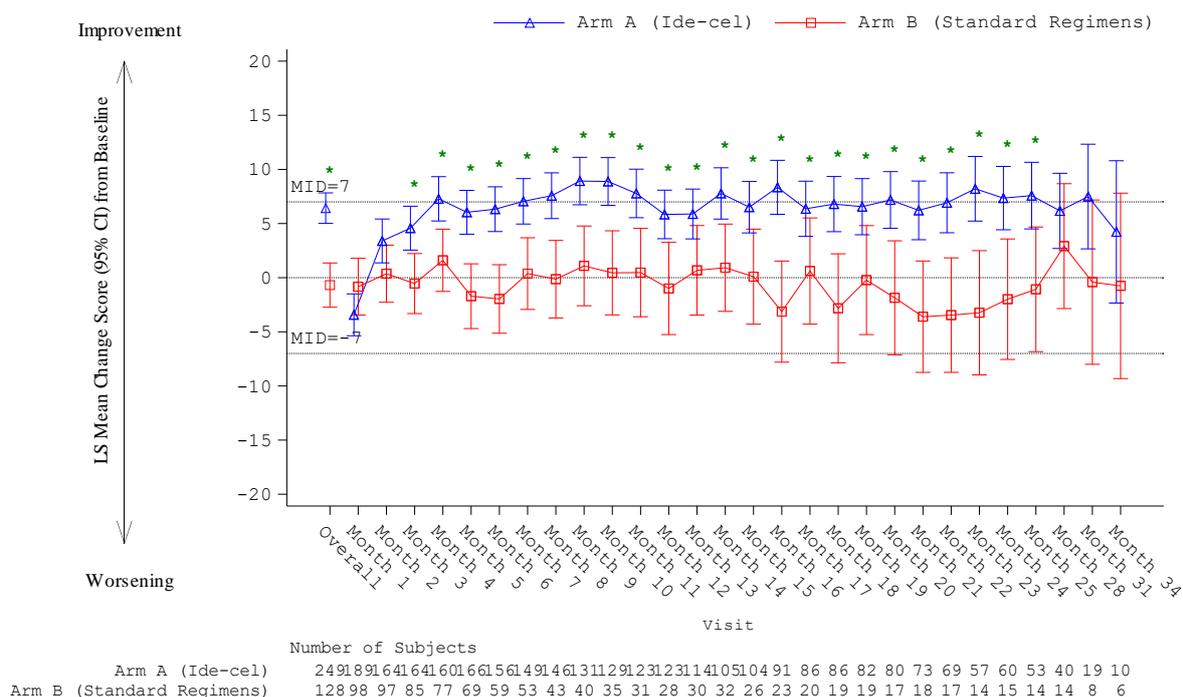


Abbildung 33: Verlaufskurve der mittleren Veränderungen auf der VAS Skala des EQ-5D gegenüber Baseline für die Studie KarMMA-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; LS Mean: Mittelwert (Least Square Means)

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.

Meta-Analysen

Es liegt mit der Studie KarMMA-3 nur eine relevante Studie vor. Eine Meta-Analyse kann somit nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie KarMMA-3 auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutiert. Die Ergebnisse des Endpunktes Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS ergeben keine weiteren Aspekte, die eine Übertragbarkeit einschränken würden.

4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität - RCT

Tabelle 4-47: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Studie KarMMa-3

Studie	Operationalisierung
KarMMa-3	<p>Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der Funktionsskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 untersucht. Die der Lebensqualität zugerechneten Funktionsskalen umfassen:</p> <p><u>EORTC QLO-C30</u></p> <p>Allgemeiner Gesundheitszustand Physische Funktion Rollenfunktion Kognitive Funktion Emotionale Funktion Soziale Funktion</p> <p><u>EORTC QLO-MY20</u></p> <p>Zukunftsperspektiven Körperbild</p> <p><u>Analysepopulation</u></p> <p>Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde auf Basis der ITT-Population ausgewertet. Gemäß der verwendeten "Treatment-Policy-Strategie" wurden Daten nach Krankheitsprogression, Behandlungswechsel zu Ide-Cel und Abbruch der Behandlung aufgrund inakzeptabler Toxizität in die Analysen einbezogen.</p> <p><u>Analyse:</u></p> <p>Als Hauptanalyse wurde die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Verschlechterung dargestellt, definiert als eine Verschlechterung um mindestens die vordefinierte Responseschwelle im Vergleich zu Baseline. Patient:innen, bei denen der Baselinewert fehlt und/oder bei denen keine Bewertungen nach Baseline vorliegen, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Patient:innen ohne Verschlechterung wurden zum Zeitpunkt der letzten vorhandenen Bewertung der jeweiligen Skala zensiert. Für die Hauptanalyse wurde die klinisch relevante Responseschwelle von 10 Punkten berücksichtigt. Die Responseschwelle von 15 Punkten wurde als Sensitivitätsanalyse in Anhang 4-G dargestellt. Die präspezifizierten MID für die einzelnen Skalen des EORTC QLQ-C30 basierten auf den Empfehlungen der veröffentlichten Literatur (Cocks 2015).</p> <p>Als ergänzende Analyse wurde die mittlere Veränderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline im Studienverlauf dargestellt. Als Ausgangswert wurde derjenige Wert für die Analyse herangezogen, der zur letzten verfügbaren Bewertung vor oder zum Zeitpunkt der Leukapherese im Ide-Cel Behandlungsarm oder am ersten Behandlungstag im Behandlungsarm B vorlag. Bei Patient:innen für die dies nicht zutreffend ist, wurde die letzte Erhebung zum Zeitpunkt der Randomisierung oder vor der Randomisierung (+ 7 Tage), als Baseline herangezogen. Die Auswertung wurde mittels cLDA mit „random intercept“ und „random slope“ durchgeführt. Das Modell geht von einer unstrukturierten Kovarianzmatrix aus, um die Korrelationen zwischen den wiederholten Messungen zu modellieren, und beinhaltet als Kovariablen neben Behandlung, Zeit (als diskrete Variable) sowie den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung den Interaktionsterm Zeit*Behandlungsgruppe. Entsprechend der Treatment Policy Strategie wurden Werte nach dem Auftreten von interkurrenten Ereignissen (Krankheitsprogression, Behandlungswechsel, Behandlungsabbruch aufgrund Toxizität) in der Analyse berücksichtigt.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde zum Screening (Baseline), innerhalb von 3 Tagen vor LDC (nur Ide-Cel Behandlungsarm; Baseline-Evaluierung) und während der Behandlung (ab Tag der Infusion im Ide-Cel Behandlungsarm) bis zu Monat 25 monatlich erhoben (auch bei vorzeitigem Therapieabbruch ohne PD in Behandlungsarm B). Anschließend erfolgte die Erhebung alle 3 Monate und zur PFS-Abbruchuntersuchung bzw. dem Studienende, sowie alle 6 Monate für 2 Jahre während des Survival Follow-Up.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> Es wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 28.04.2023 dargestellt.</p>
<p>Abkürzungen: cLDA: constrained Longitudinal Data Analysis; ITT: Intention-to-Treat; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; MID: Klinisch relevanter Unterschied (Minimal Important Difference); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)</p>	

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

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KarMMA-3	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
<p>Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie KarMMA-3 wurde als RCT durchgeführt und weist somit auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotential auf. Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein patientenberichteter Endpunkt, wodurch eine subjektive Beeinflussung und somit eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann. Die Analysen erfolgten anhand der ITT-Population, die alle randomisierten Patient:innen umfasst. Gemäß der verwendeten "Treatment-

Policy-Strategie" wurden Daten nach Krankheitsprogression, Behandlungswechsel zu Ide-Cel und Abbruch der Behandlung aufgrund inakzeptabler Toxizität in die Analysen einbezogen. Die Rücklaufquoten sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.4 in Tabelle 4-41 dargestellt. Patient:innen wurden als konform zu einem Auswertungszeitpunkt gewertet, wenn mindestens 15 von 30 Items beim EORTC QLQ-C30 und zehn von 20 Items beim EORTC QLQ-MY20 zum entsprechenden Auswertungszeitpunkt ausgefüllt wurden. Die Rücklaufquoten wurden separat für jedes Instrument für alle zu Baseline geplanten Auswertungszeitpunkte berechnet.

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.

Hauptanalyse: Zeit bis zur ersten Verschlechterung

Tabelle 4-49: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der Funktionsskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20, für die Studie KarMMA-3: Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Responseschwelle 10 Punkte) – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

	Ide-Cel				Vergleichstherapien				Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
	N	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Zensierte Patient: innen n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	N	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Zensierte Patient: innen n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
EORTC QLQ-C30										
Allgemeiner Gesundheitszustand	254	118 (46,5)	136 (53,5)	6,48 [3,13; 14,67]	131	60 (45,8)	71 (54,2)	4,84 [2,89; 10,36]	0,80 [0,58; 1,10]	0,172
Physische Funktion	254	115 (45,3)	139 (54,7)	8,03 [5,36; 16,88]	132	59 (44,7)	73 (55,3)	5,56 [3,09; 11,28]	0,70 [0,50; 0,97]	0,030
Rollenfunktion	247	140 (56,7)	107 (43,3)	3,29 [2,73; 4,47]	128	57 (44,5)	71 (55,5)	4,84 [2,11; 17,70]	0,99 [0,72; 1,36]	0,959
Kognitive Funktion	254	109 (42,9)	145 (57,1)	13,29 [7,53; 21,81]	132	63 (47,7)	69 (52,3)	3,22 [2,14; 13,68]	0,59 [0,43; 0,81]	0,001
Emotionale Funktion	254	85 (33,5)	169 (66,5)	31,94 [15,49; n.v.]	131	46 (35,1)	85 (64,9)	20,30 [8,52; n.v.]	0,71 [0,49; 1,03]	0,071
Soziale Funktion	247	139 (56,3)	108 (43,7)	3,26 [2,70; 4,01]	129	58 (45,0)	71 (55,0)	3,49 [2,04; 17,70]	1,05 [0,77; 1,43]	0,767
EORTC QLQ-MY20										
Zukunftsperspektiven	240	98 (40,8)	142 (59,2)	13,59 [6,05; n.v.]	128	57 (44,5)	71 (55,5)	3,22 [1,38; n.v.]	0,64 [0,46; 0,89]	0,009
Körperbild	243	85 (35,0)	158 (65,0)	n.v. [12,50; n.v.]	128	50 (39,1)	78 (60,9)	10,39 [3,06; n.v.]	0,70 [0,49; 1,01]	0,055
Datenschnitt: 28.04.2023										

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

	Ide-Cel				Vergleichstherapien				Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Zensierte Patient:innen n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Zensierte Patient:innen n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
<p>a: Kaplan-Meier Schätzung</p> <p>b: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangene Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p).</p> <p>c: Log-Rank-Test stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangene Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p).</p> <p>Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; HR: Hazard Ratio; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient:innen; n: Anteil an Patient:innen; n.v.: Nicht verfügbar</p>										

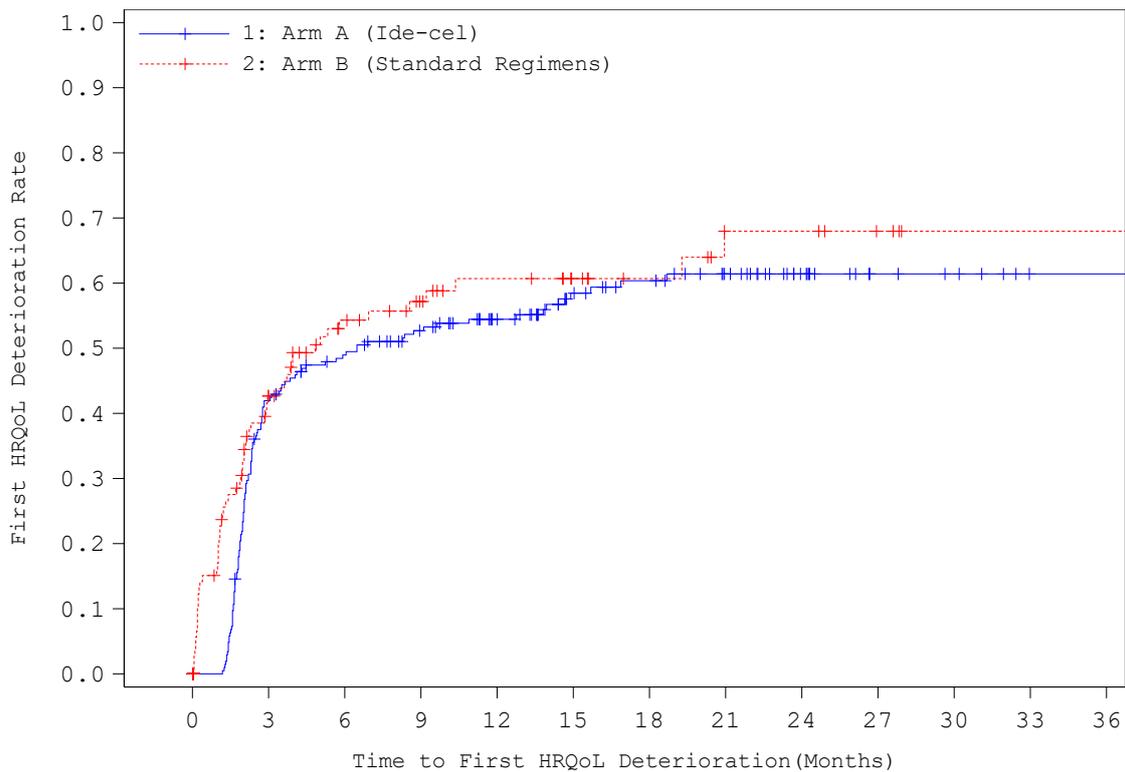
Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der Funktionsskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20, für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung mit einer Responseschwelle von zehn Punkten, zeigte sich in der ITT-Population der Studie KarMMa-3 (Datenschnitt 28.04.2023) bei drei der acht Skalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bei den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ide-Cel gegenüber dem Behandlungsarm B für Physische Funktion (HR = 0,70; (95 %-KI: [0,50; 0,97]; p = 0,030) und Kognitive Funktion (HR = 0,59; (95 %-KI: [0,43; 0,81]; p = 0,001). Für die Funktionsskala Physische Funktion zeigte sich dabei eine mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung von 8,0 Monaten bei Patient:innen aus dem Ide-Cel Behandlungsarm gegenüber 5,6 Monaten bei Behandlungsarm B. Für die Funktionsskala Kognitive Funktion zeigte sich eine mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung von 13,3 Monaten bei Patient:innen aus dem Ide-Cel Behandlungsarm gegenüber einer medianen Zeit von 3,2 Monaten bei Behandlungsarm B.

Für die Funktionsskalen Allgemeiner Gesundheitszustand, Rollenfunktion und Emotionale Funktion zeigte sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Ide-Cel, jedoch ohne statistische Signifikanz (siehe Tabelle 4-49). Für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 zeigte sich ein numerischer Vorteil zuungunsten von Ide-Cel gegenüber dem Behandlungsarm B, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Für die Myelom-spezifischen Funktionsskala des EORTC QLQ-MY20 Zukunftsperspektiven zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ide-Cel (HR = 0,64; (95 %-KI: [0,46; 0,89]; p = 0,009), mit einer medianen Zeit bis zum Auftreten der ersten Verschlechterung von 13,6 Monaten bei Patient:innen aus dem Ide-Cel Behandlungsarm gegenüber 3,2 Monaten bei Behandlungsarm B. Für die Funktionsskala Körperbild zeigte sich ebenfalls ein numerischer Vorteil zugunsten von Ide-Cel, jedoch ohne statistische Signifikanz (siehe Tabelle 4-49).

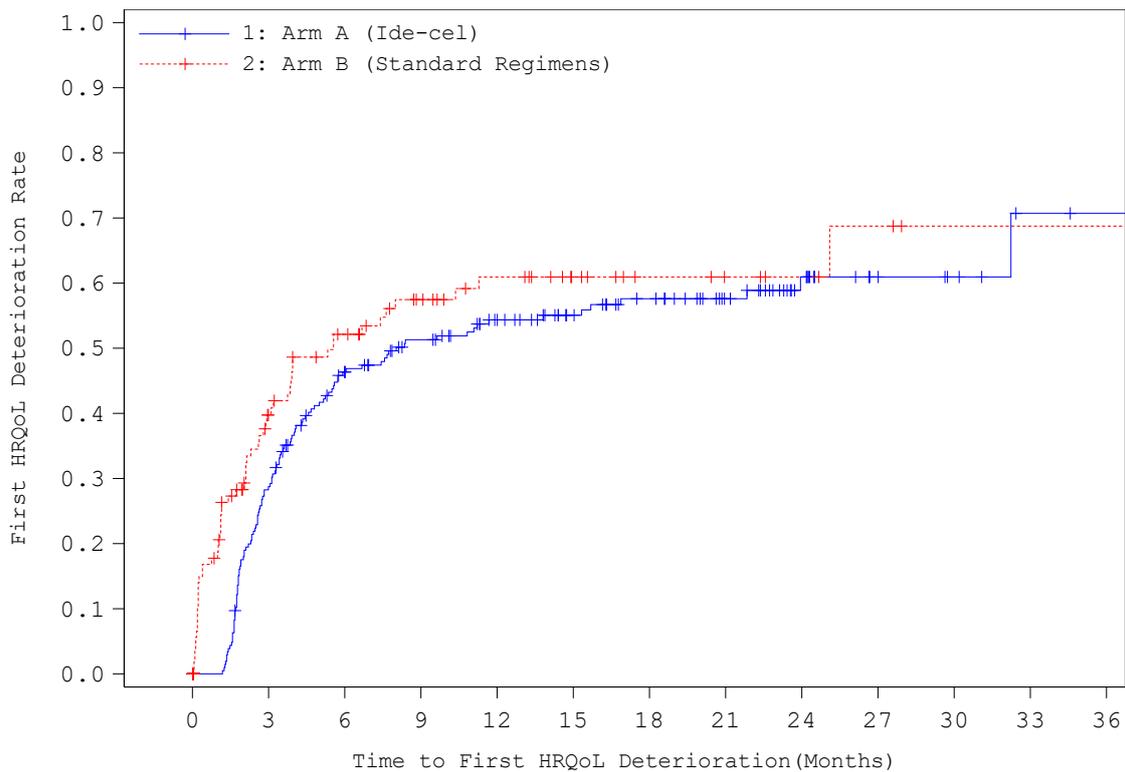
Die Kaplan-Meier Kurven für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und -MY20 (Responseschwelle von zehn Punkten) sind nachfolgend in Abbildung 34 bis Abbildung 41 dargestellt.



Number of Patients at Risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
1:	254	118	99	84	67	47	40	31	18	9	7	2	2	
2:	131	53	35	27	21	16	12	7	7	4	1	1	1	

Abbildung 34: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Funktionsskala Allgemeiner Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte) für die Studie KarMMa-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

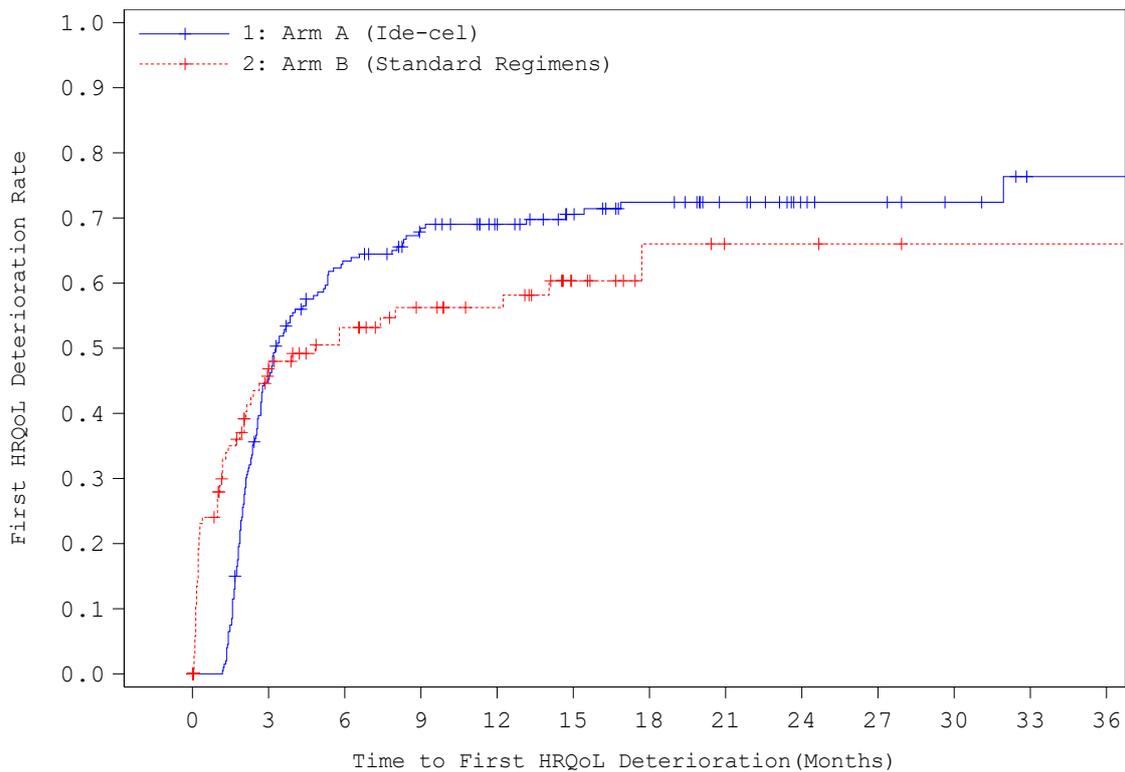
Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life)



Number of Patients at Risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
1:	254	146	102	85	70	56	46	34	19	9	6	2	1	
2:	132	55	40	29	22	15	10	8	6	4	2	2	2	

Abbildung 35: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Funktionsskala Physische Funktion des EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte) für die Studie KarMMa-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

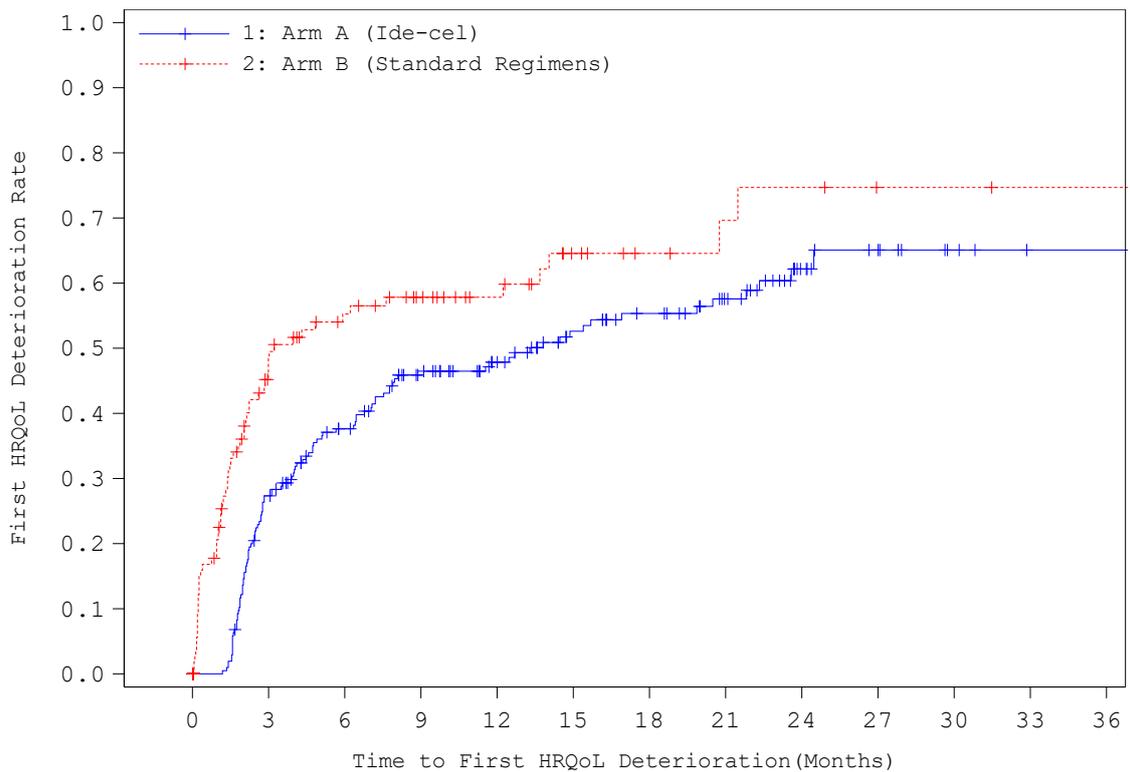
Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life)



Number of Patients at Risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
1:	247	108	69	54	45	35	28	21	13	11	8	4	4	4
2:	128	46	35	27	23	12	6	4	4	3	2	2	2	2

Abbildung 36: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte) für die Studie KarMMA-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

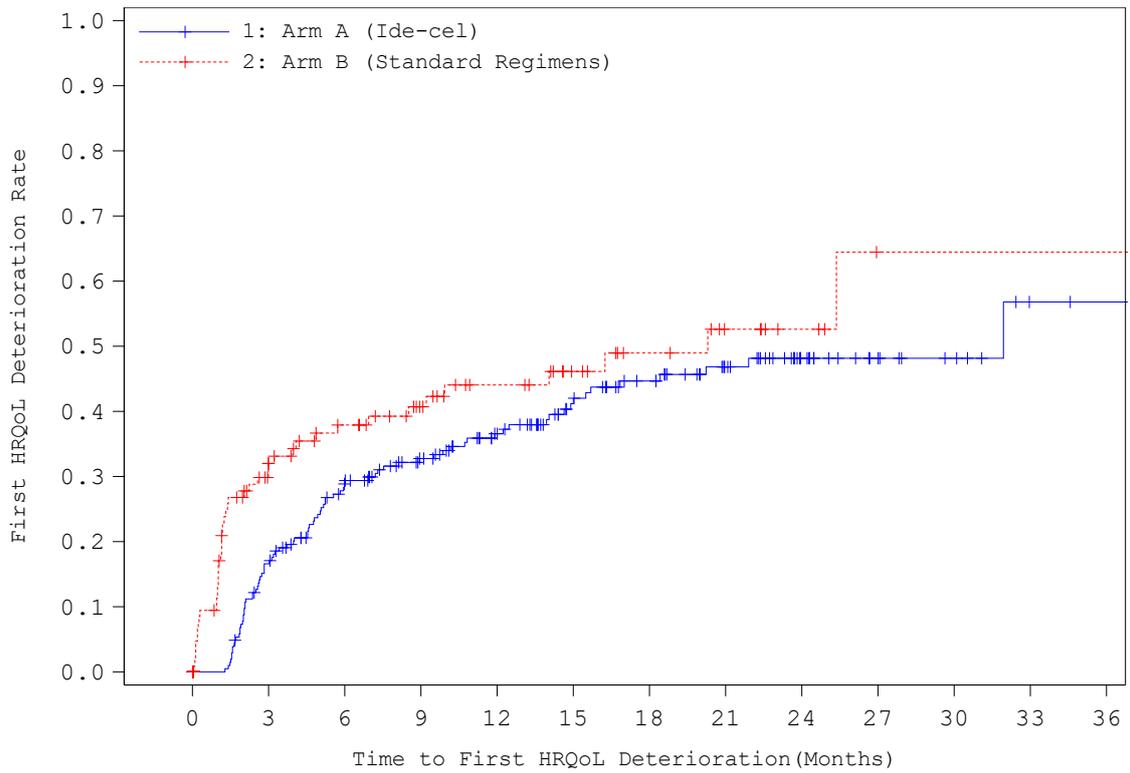
Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life)



Number of Patients at Risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
1:	254	148	116	91	73	54	45	34	16	10	4	1	1	
2:	132	48	36	28	21	12	8	6	5	3	3	2	2	

Abbildung 37: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte) für die Studie KarMMa-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

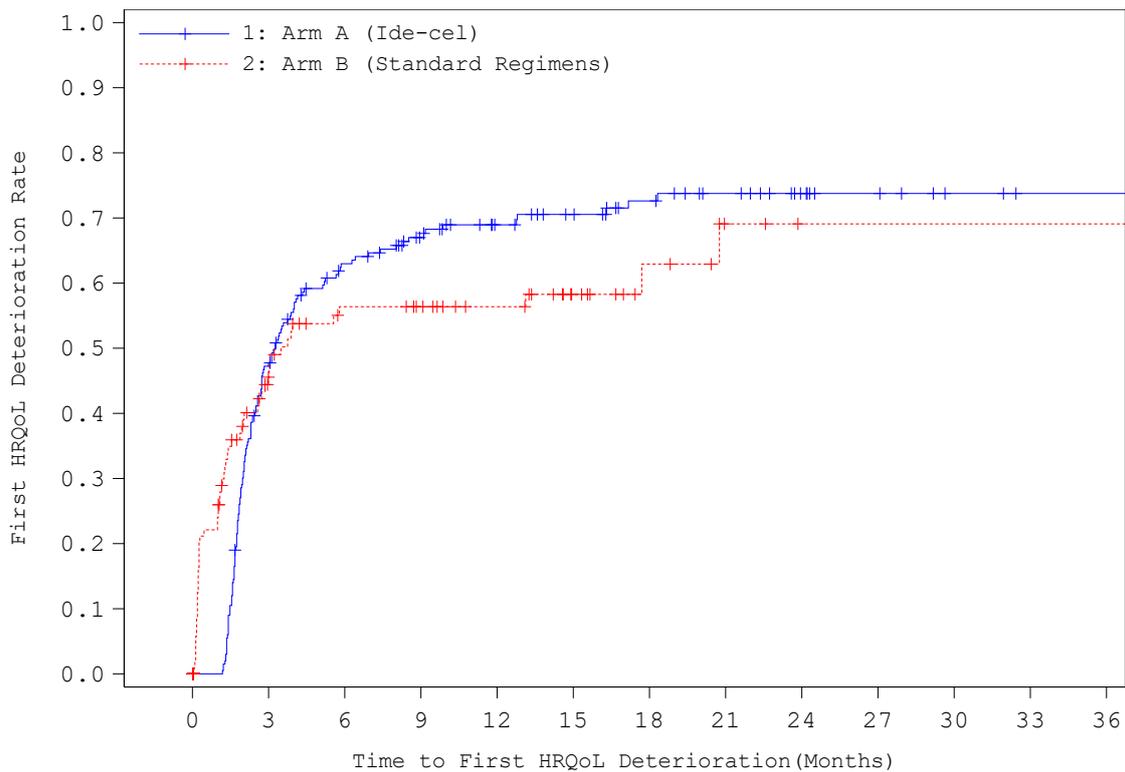
Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life)



Number of Patients at Risk	
1:	254 170 135 113 93 70 57 42 24 14 9 3 2
2:	131 61 49 38 29 21 15 10 6 2 2 2 2

Abbildung 38: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte) für die Studie KarMMa-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

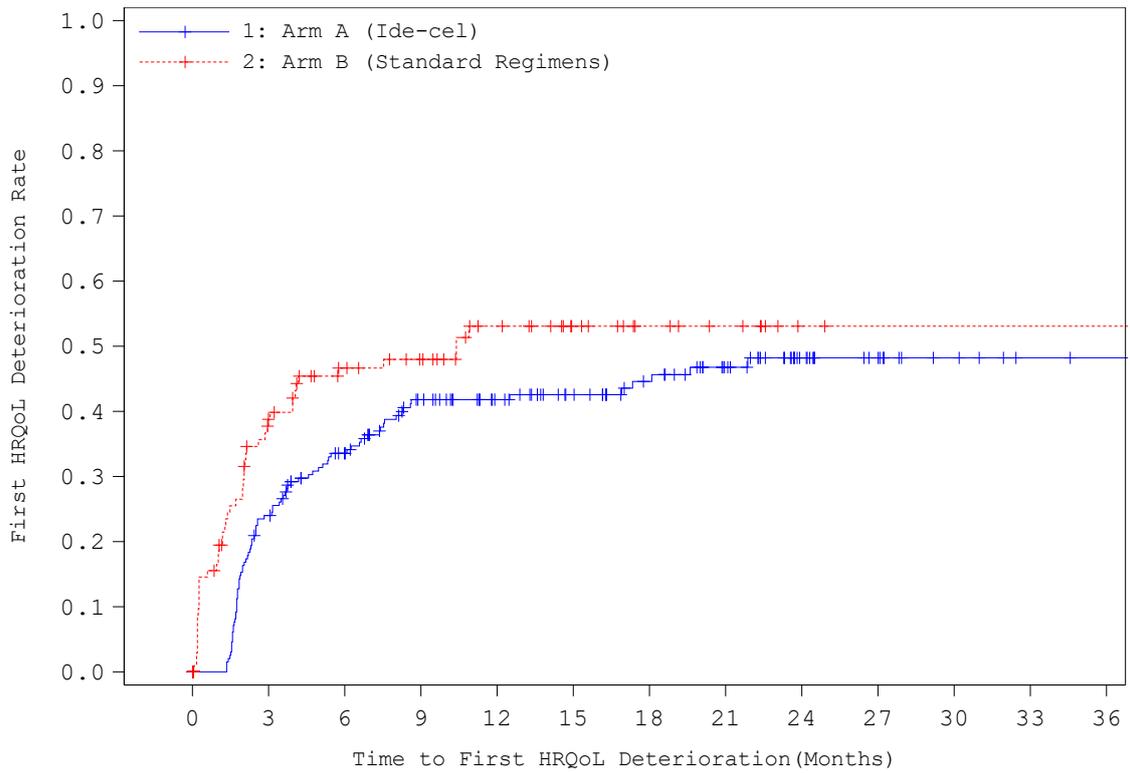
Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life)



Number of Patients at Risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
1:	247	103	67	52	40	33	25	19	12	8	4	2	2	
2:	129	47	33	30	24	15	8	3	1	1	1	1	1	

Abbildung 39: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Responseschwelle 10 Punkte) für die Studie KarMMa-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

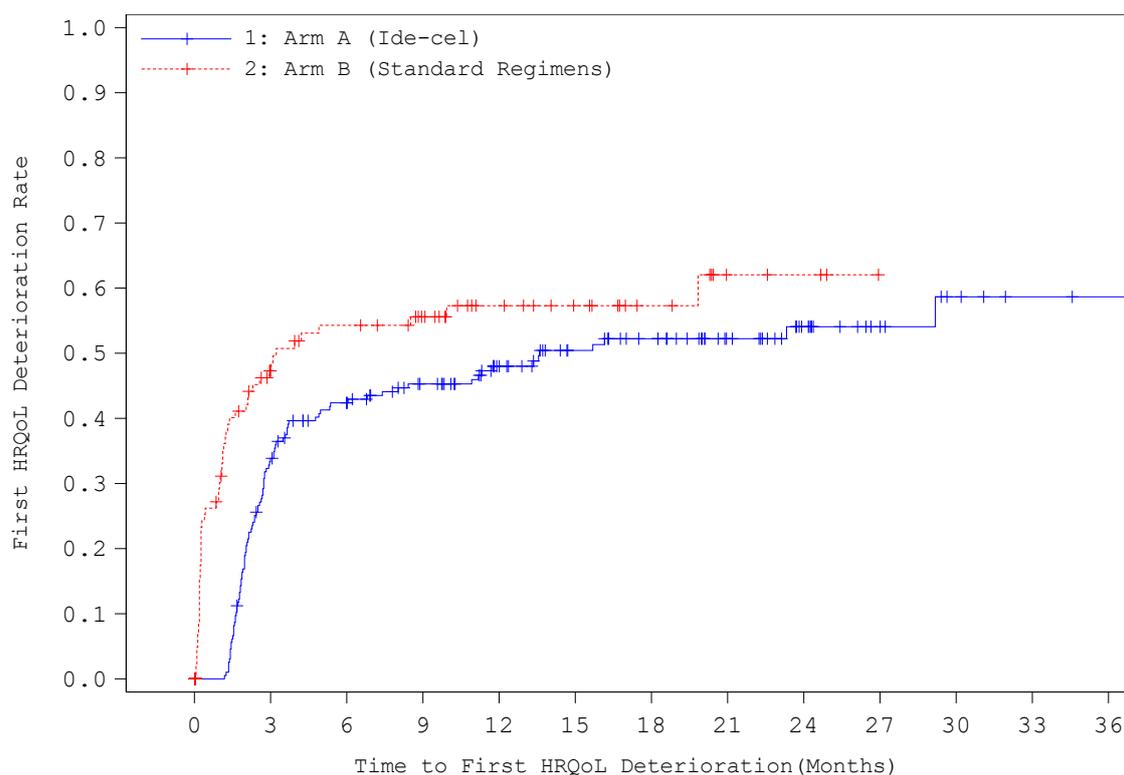
Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life)



Number of Patients at Risk	
1:	243 148 119 93 78 65 53 40 22 14 7 3 2
2:	128 57 42 36 25 17 11 8 2 1 1 1 1

Abbildung 40: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Funktionsskala Zukunftsperspektiven des EORTC QLQ-MY20 (Responseschwelle 10 Punkte) für die Studie KarMMa-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life)



Number of Patients at Risk	
1:	240 128 104 89 70 55 47 33 21 12 7 4 3
2:	128 46 38 31 21 16 10 4 3 0 0 0 0

Abbildung 41: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-MY20 (Responseschwelle 10 Punkte) für die Studie KarMMa-3: ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life)

Ergänzende Analyse: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline

Für die Analysen zur mittleren Veränderung im Studienverlauf auf den Funktionsskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 gegenüber Baseline unter Verwendung eines cLDA Modells basierend auf der Treatment Policy Strategie, zeigten sich in der Studie KarMMa-3 (Datenschnitt 28.04.2023) signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Der Forest-Plot ist unter Abschnitt 4.3.1.3.1.4 dargestellt (siehe Abbildung 20). Signifikante Vorteile für Ide-Cel, die gemessen am Konfidenzintervall für das Hedges' g größer als nur geringfügig sind, zeigten sich auf den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Allgemeiner Gesundheitszustand und Kognitive Funktion sowie auf der EORTC QLQ-MY20 Funktionsskala Zukunftsperspektiven. Die Verlaufskurven zu den Veränderungen gegenüber Baseline sind nachfolgend dargestellt (siehe Abbildung 42 bis Abbildung 49)

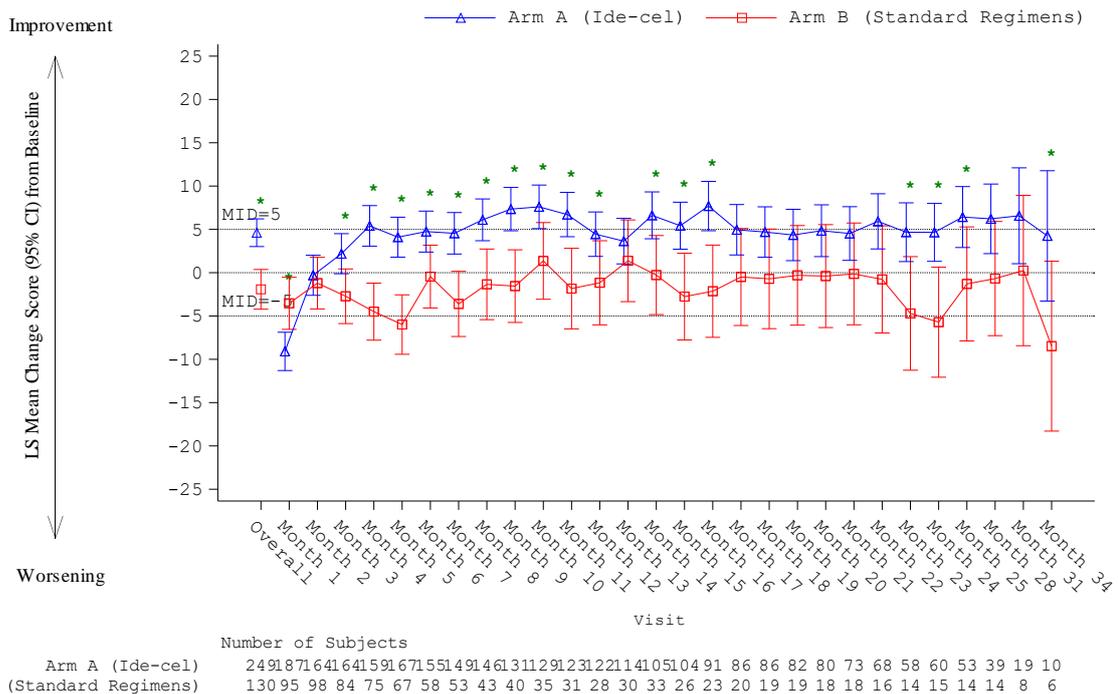


Abbildung 42: Verlaufskurve der mittleren Veränderungen auf der Funktionsskala Allgemeiner Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; LSMean: Mittelwert (Least Square Means)

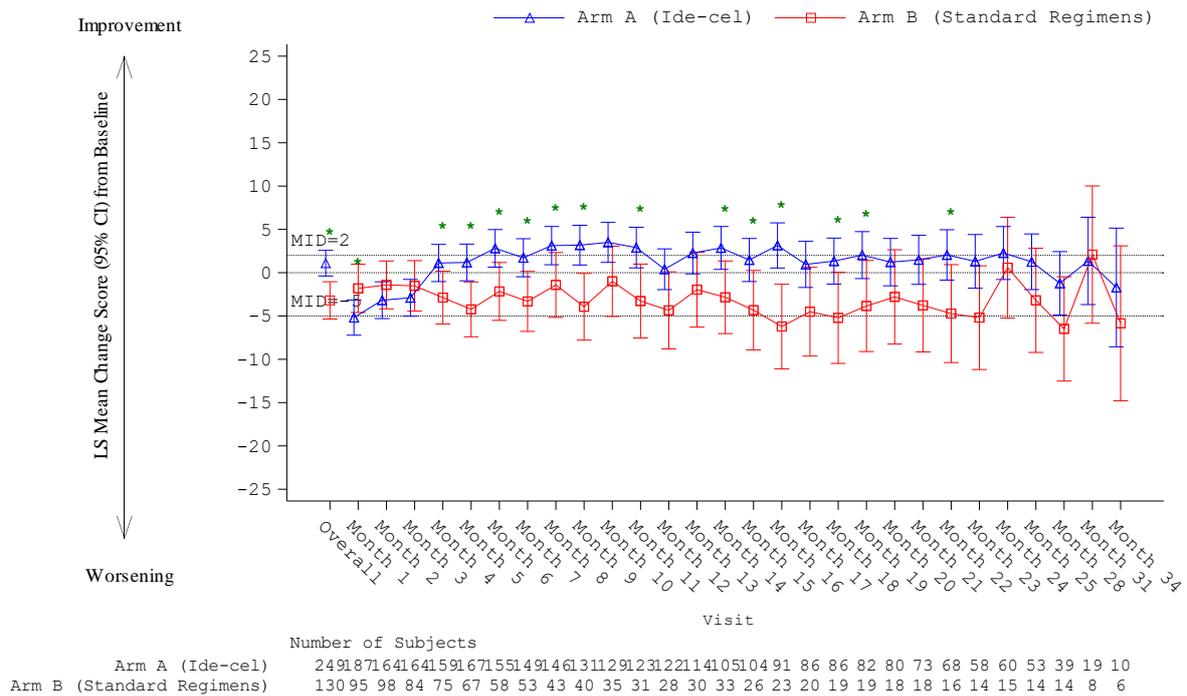


Abbildung 43: Verlaufskurve der mittleren Veränderungen auf der Funktionsskala Physische Funktion des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; LSMean: Mittelwert (Least Square Means)

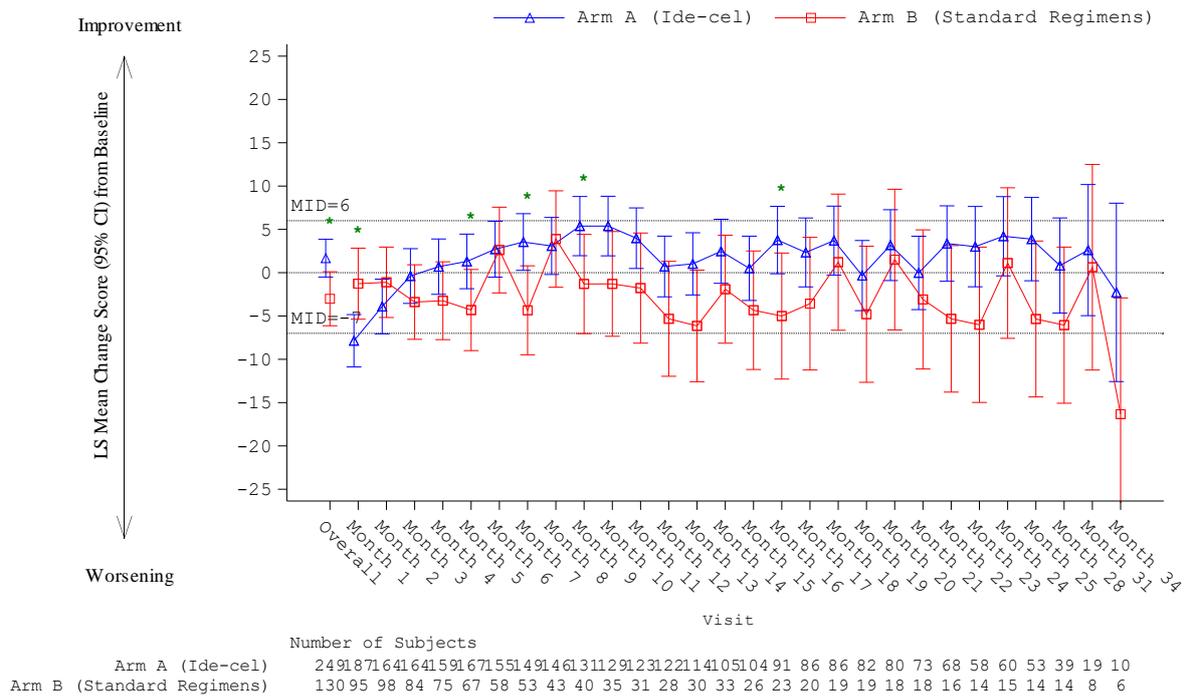


Abbildung 44: Verlaufskurve der mittleren Veränderungen auf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; LSMean: Mittelwert (Least Square Means)

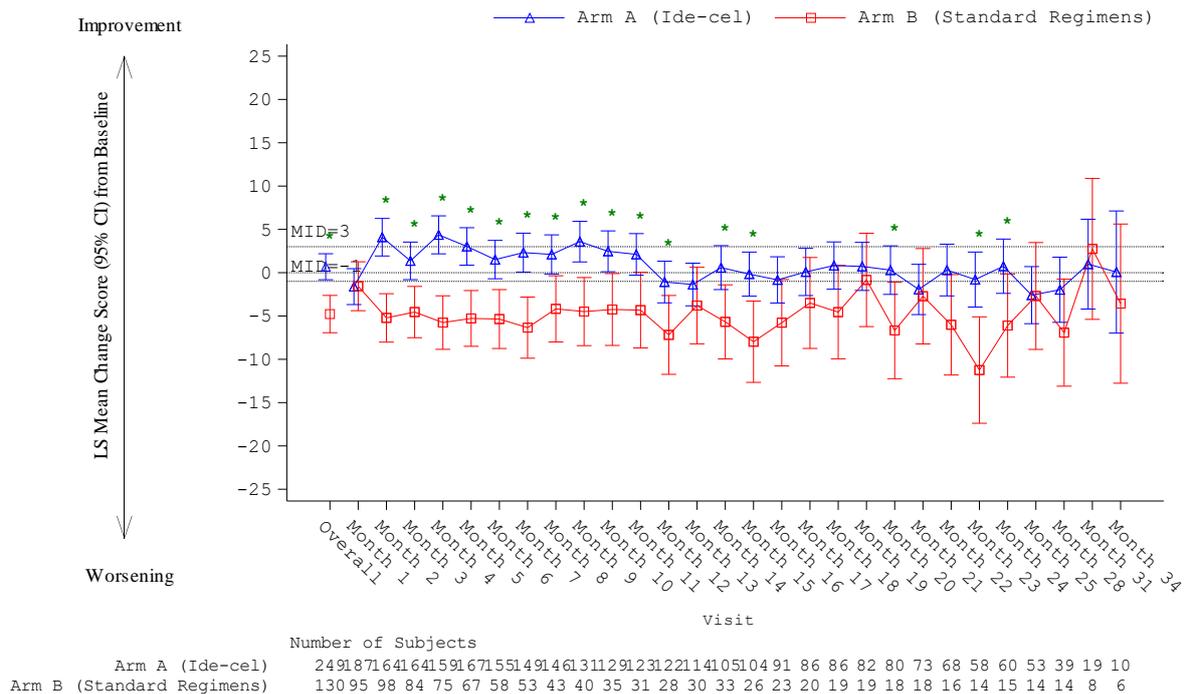


Abbildung 45: Verlaufskurve der mittleren Veränderungen auf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; LSMean: Mittelwert (Least Square Means)

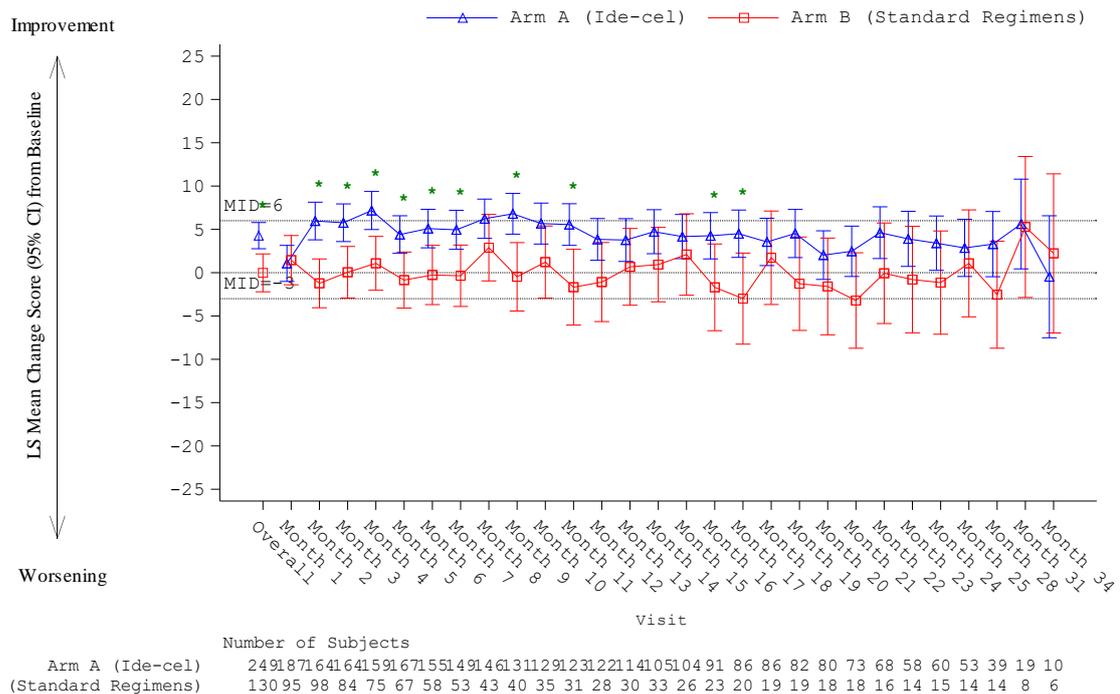


Abbildung 46: Verlaufskurve der mittleren Veränderungen auf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; LSMean: Mittelwert (Least Square Means)

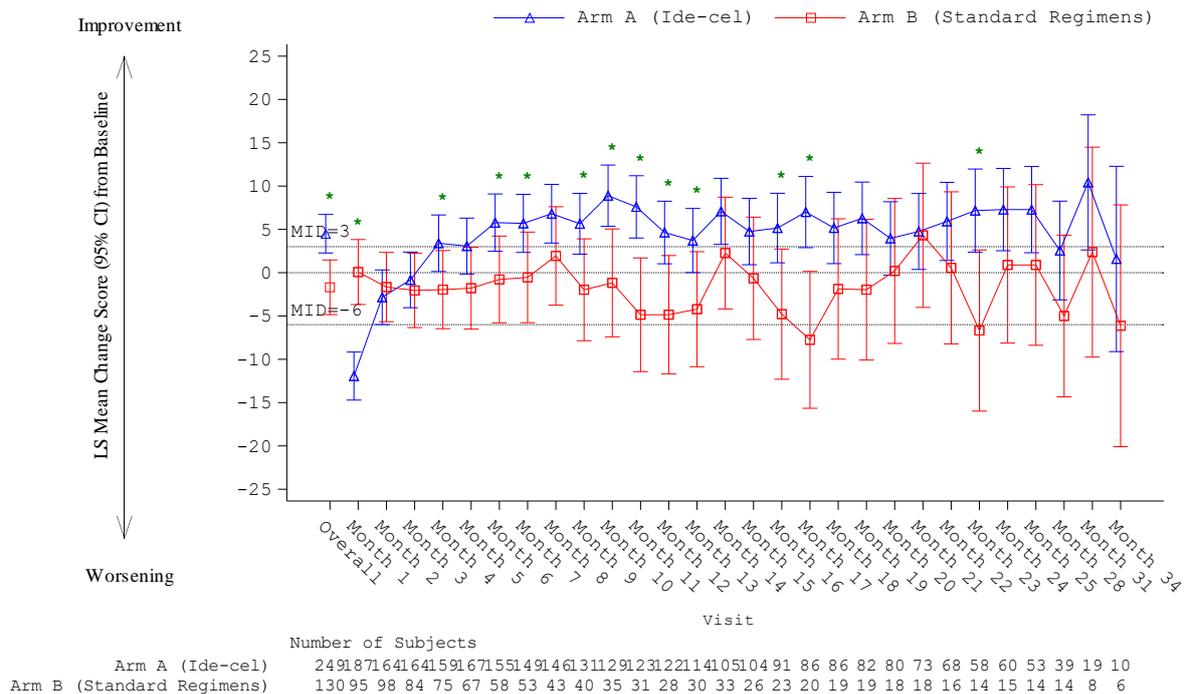


Abbildung 47: Verlaufskurve der mittleren Veränderungen auf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; LSMean: Mittelwert (Least Square Means)

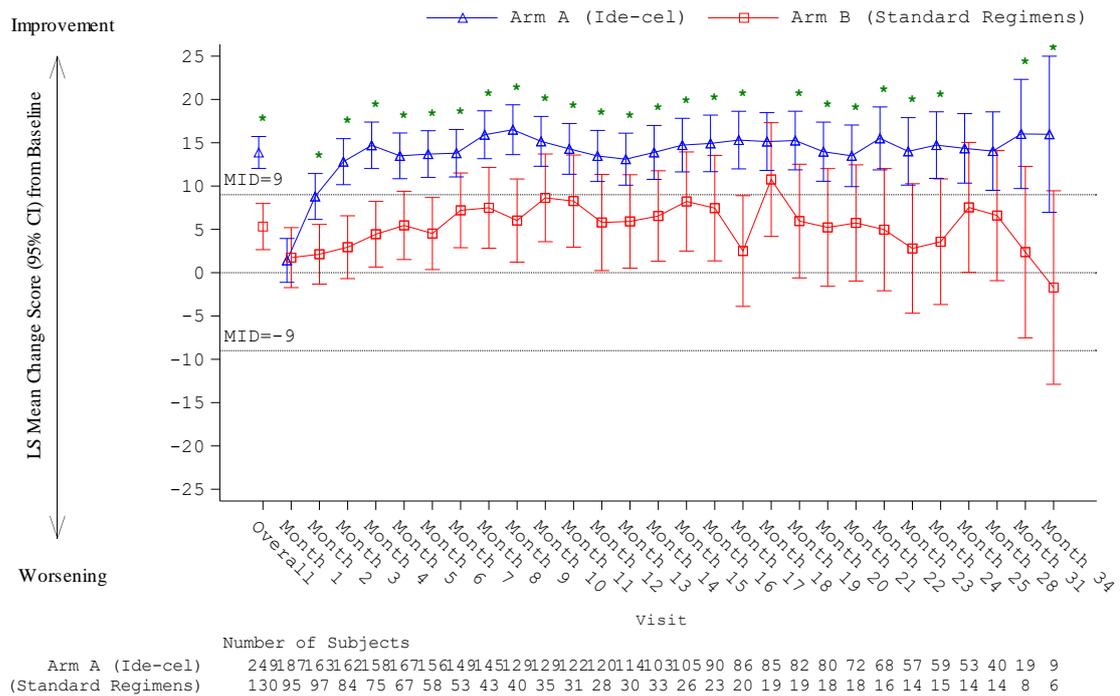


Abbildung 48: Verlaufskurve der mittleren Veränderungen auf der Funktionsskala Zukunftsperspektiven des EORTC QLQ-MY20 gegenüber Baseline für die Studie KarMMA-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; LS Mean: Mittelwert (Least Square Means)

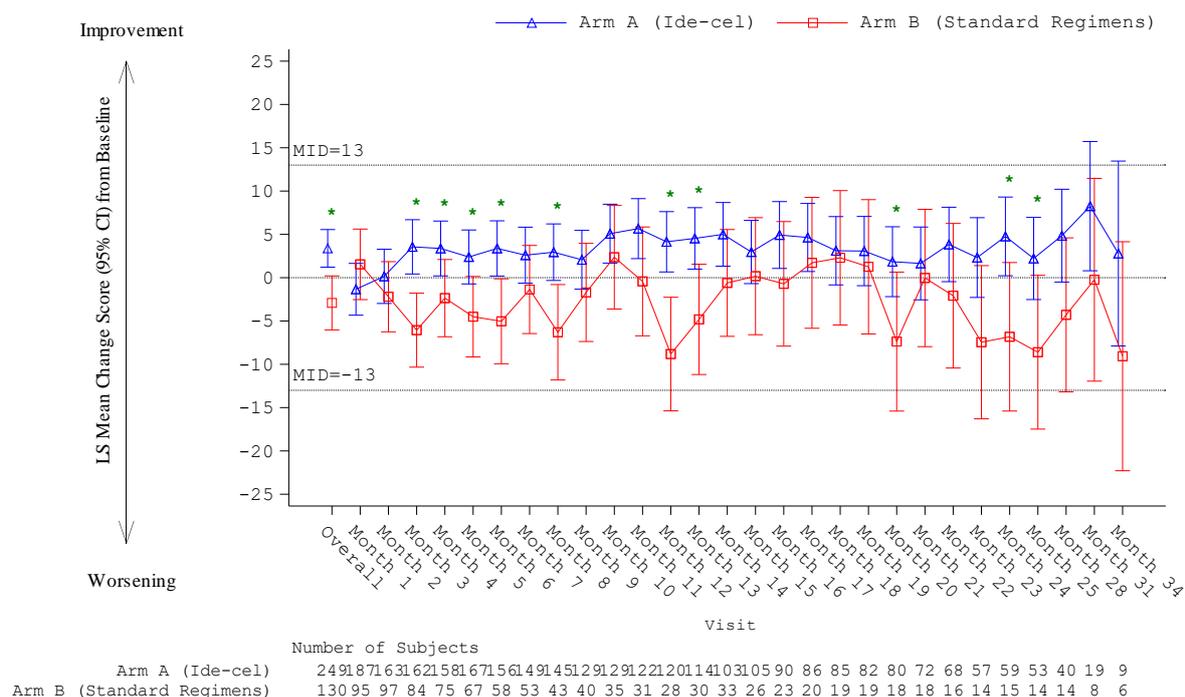


Abbildung 49: Verlaufskurve der mittleren Veränderungen auf der Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-MY20 gegenüber Baseline für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; LS Mean: Mittelwert (Least Square Means)

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.

Meta-Analysen

Es liegt mit der Studie KarMMa-3 nur eine relevante Studie vor. Eine Meta-Analyse kann somit nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie KarMMa-3 auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutiert. Die Ergebnisse des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20 ergeben keine weiteren Aspekte, die eine Übertragbarkeit einschränken würden.

4.3.1.3.1.7 Verträglichkeit - RCT

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Verträglichkeit in der Studie KarMMa-3

Studie	Operationalisierung
KarMMa-3	<p><u>Analysepopulation:</u></p> <p>Alle Analysen erfolgten auf Basis der behandelten Population, welche alle Patient:innen aus der ITT-Population umfasst, die mindestens eine Studienbehandlung erhalten haben. Für den Ide-Cel Behandlungsarm umfasst dies alle Patient:innen die mindestens eine Leukapherese und für den Behandlungsarm B die mindestens eine Dosis einer Vergleichstherapie erhalten haben. Patient:innen mit einem Behandlungswechsel in den Ide-Cel Behandlungsarm, werden gemäß ihrer Randomisierung weiterhin im Behandlungsarm B ausgewertet.</p> <p>Alle Patient:innen wurden hinsichtlich des Auftretens von UE untersucht. Patient:innen, für welche mehrere Ereignisse für den gleichen PT dokumentiert wurden, wurden nur einmal pro SOC und PT gezählt. Als UE galt, definiert nach der ICH E2A Guideline, jedes gesundheitsschädliche, unbeabsichtigte, unerwünschte medizinische Ereignis, das bei Patient:innen während der Studie auftrat oder sich verschlimmerte.</p> <p>Für die Hauptanalysen, in Form von Ereigniszeitanalysen, wurde der vollständige Berichtszeitraum von der Randomisierung bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase dargestellt.</p> <p>Alle UE wurden ab der Einverständniserklärung bis mindestens die ersten 6 Monate nach Infusion mit Ide-Cel (im Ide-Cel Behandlungsarm) bzw. nach der 1. Dosis einer Vergleichstherapie (Behandlungsarm B) erfasst. Von Monat 7 bis 28 Tage nach der PFS-Abbruchuntersuchung bzw. 28 Tage nach Behandlungsabschluss für Patient:innen in Behandlungsarm B die im PFS Follow-Up verbleiben, wurden UE mit CTCAE Grad ≥ 3, SUE und UESI erfasst. Bei Patient:innen mit Behandlungswechsel von Behandlungsarm B zu Ide-Cel wurden jegliche UE, SUE, UESI bis 3 Monate nach Infusion mit Ide-Cel und für 28 Tage nach der PFS-Abbruchuntersuchung erfasst. Alle möglicherweise behandlungsbedingten UE mit CTCAE Grad ≥ 3, SUE und UESI wurden in beiden Armen und bei Behandlungswechsel während der Überlebenszeitnachbeobachtung bis zum Studienende erfasst.</p> <p>Alle UE wurden gemäß MedDRA Version 24.1 oder höher kodiert und für die verschiedenen SOC, PT und Zeiträume zusammengefasst. Die Schwere der UE wurde vom Prüfpersonal nach dem NCI CTCAE Version 4.03 klassifiziert. UE, welcher keiner Definition nach CTCAE entsprachen, wurden entsprechend ihrer Schwere als mild (Grad 1), moderat (Grad 2), schwer (Grad 3), lebensbedrohlich (Grad 4) oder tödlich (Grad 5) eingestuft. Das CRS wurde nach den Kriterien von Lee bewertet (Lee 2014). Symptome des CRS wurden nach NCI CTCAE Version 4.03 klassifiziert. UE der Neurotoxizität wurden basierend auf dem höchsten Grad der assoziierten Anzeichen und Symptome bewertet.</p> <p><u>Analysen:</u></p> <p>Für alle Hauptanalysen wurde die Zeit bis zum ersten Auftreten des ersten UE ausgewertet. Folgende Hauptanalysen zur Verträglichkeit wurden erfasst und für die Nutzenbewertung dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche SUE • Jegliche schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) • Häufige SUE nach SOC und PT • Häufige schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT • UESI: <ul style="list-style-type: none"> ○ CRS (CTCAE Grad ≥ 3) ○ Neurologische Toxizität (CTCAE Grad ≥ 3) ○ Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3) ○ MAS (CTCAE Grad ≥ 3) ○ Neue oder Exazerbation einer autoimmunähnlichen oder rheumatologischen Erkrankung

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Neue hämatologische Erkrankungen ○ Neue bösartige Erkrankungen (einschließlich SPM) <p>Als ergänzende Analyse werden zudem jegliche UE sowie häufige UE nach SOC und PT dargestellt. Da es sich bei der Therapie mit Ide-Cel um eine einmalige Gabe von CAR-T-Zellen handelt, sind keine Therapieabbrüche aufgrund von UE nach der Infusion mit Ide-Cel möglich, Vergleichstherapien konnten aufgrund unzumutbarer Toxizitäten abgebrochen werden. Die Therapieabbruchgründe wurden deskriptiv ergänzend dargestellt.</p> <p>Die UE nach PT, die eine Progression des Multiplen Myeloms (UE nach PT Progression einer bösartigen Neubildung, Knochenmetastasen, Plasmazelleukämie und Plasmazellmyelom) darstellen, wurden in der Analyse nicht berücksichtigt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> Es wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 28.04.2023 dargestellt.</p>
<p>Abkürzungen: CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HLG: Gruppenbezeichnung der hohen Ebene (High Level Group Term); ICH: International Council for Harmonization; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); MAS: Makrophagen-Aktivierungssyndrom (Macrophage Activation Syndrome), MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival); Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SPM: Sekundärer Primärtumor (Second Primary Malignancies); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (Adverse Event of Special Interest)</p>	

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

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

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KarMMa-3	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
<p>Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

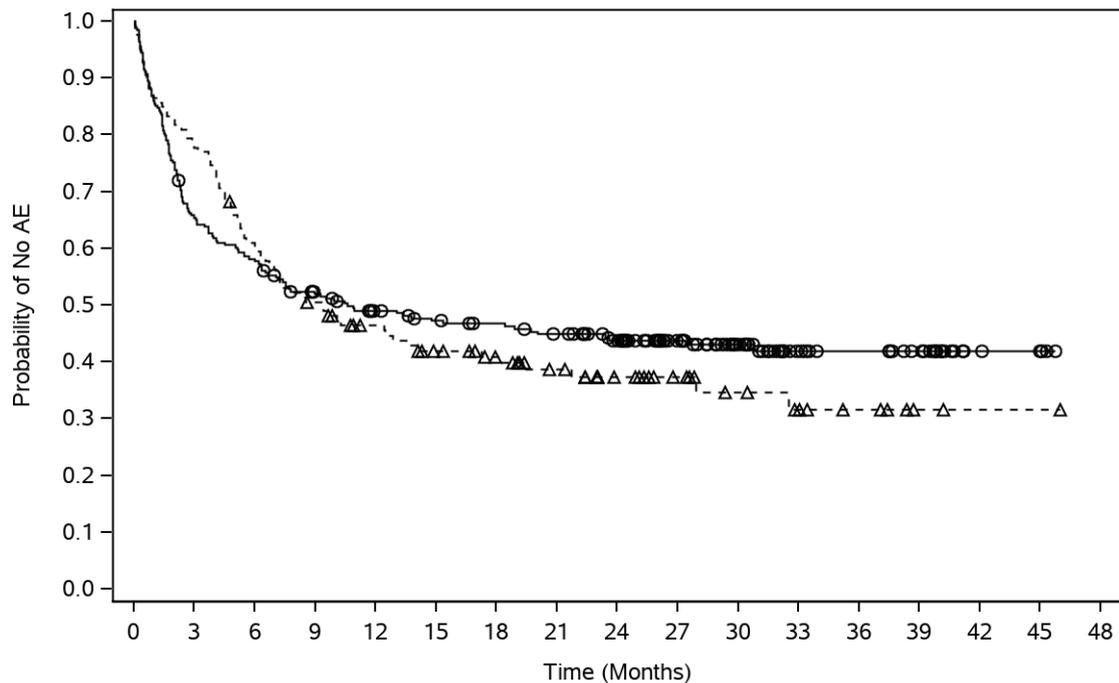
Die Studie KarMMa-3 wurde als RCT durchgeführt und weist somit auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotential auf. Die Analysen erfolgten anhand der behandelten Population die alle Patient:innen der ITT-Population beinhaltet, die eine der Studienbehandlung erhalten haben. Eine Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns und somit dem Wissen der Behandlung, kann zwar die Erhebung jeglicher UE verzerren, jedoch erfolgte eine Kodierung mittels MedDRA und die Einstufung des Schweregrades nach NCI CTCAE Kriterien. Somit kann bei der Erhebung der schweren UE und SUE von einer hohen Objektivität ausgegangen werden. Der mögliche Behandlungswechsel aus dem Behandlungsarm B in den Behandlungsarm A verzerrt die Bewertung des Behandlungseffekts, da dieser Anteil an Patient:innen in die Ergebnisse der Nachbeobachtung für den Behandlungsarms B mit einfließt. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotential vor. Eine Beeinflussung während der Datenauswertung kann aufgrund der Verblindung ausgeschlossen werden. Insgesamt kann jedoch aufgrund des möglichen Behandlungswechsels eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden (siehe Tabelle 4-51).

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.

Hauptanalyse: Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden oder schweren (CTCAE Grad ≥ 3) Unerwünschten Ereignisses

Tabelle 4-52: Ergebnisse zu Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden oder schweren (CTCAE Grad ≥ 3) UE nach NCI CTCAE Kriterien für die Studie KarMMa-3 – Behandelte Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

	Ide-Cel			Vergleichstherapien			Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	N ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	HR ^b [95% KI]	p-Wert ^c
Patient:innen mit mindestens einem SUE	249	139 (55,8)	10,61 [6,341; 23,589]	126	78 (61,9)	9,36 [6,308; 17,248]	0,94 [0,714; 1,249]	0,6830
Patient:innen mit mindestens einem schweren UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3)	249	236 (94,8)	1,48 [1,347; 1,577]	126	120 (95,2)	1,40 [1,018; 1,840]	1,37 [1,091; 1,729]	0,0071
Datenschnitt: 28.04.2023 a: Kaplan-Meier Schätzung der medianen Zeit bis zum ersten Auftreten b: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p). c: Log-Rank-Test stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p). Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient:innen; n: Anteil an Patient:innen; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis								



Number of Subjects at Risk

Arm A (Ide-cel)

249 162 143 123 110 103 99 93 82 62 45 27 23 18 5 3 0

Arm B (Standard Regimens)

126 98 76 62 52 44 38 31 23 17 12 9 6 2 1 1 0

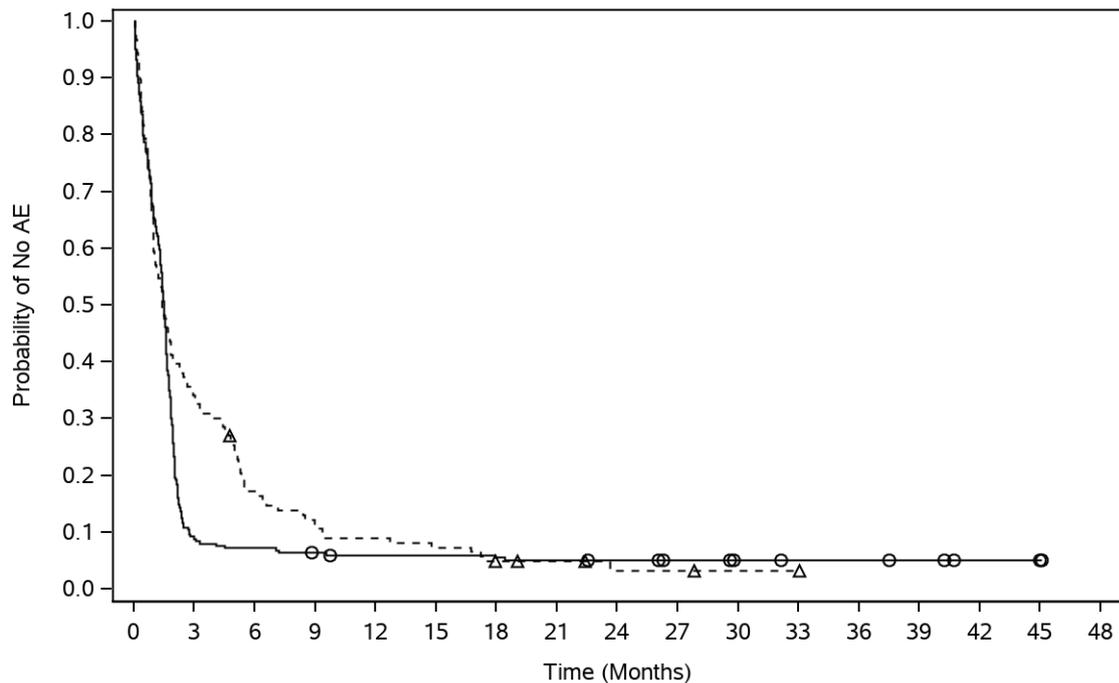
—○— Arm A (Ide-cel) (events: 139/249), median and 95% CI: 10.61 (6.341, 23.589)

- -△ - - Arm B (Standard Regimens) (events: 78/126), median and 95% CI: 9.36 (6.308, 17.248)

Hazard Ratio (Arm A (Ide-cel) vs. Arm B (Standard Regimens)) and 95% CI: 0.94 (0.714, 1.249)

Abbildung 50: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE für die Studie KarMMa-3: behandelte Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Abkürzungen: AE: Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event); CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis



Number of Subjects at Risk

Arm A (Ide-cel)

249 22 18 15 13 13 12 11 10 8 6 5 5 4 2 1 0

Arm B (Standard Regimens)

126 43 21 14 11 9 5 4 2 2 1 1 0 0 0 0 0

—○— Arm A (Ide-cel) (events: 236/249), median and 95% CI: 1.48 (1.347, 1.577)

--△-- Arm B (Standard Regimens) (events: 120/126), median and 95% CI: 1.40 (1.018, 1.840)

Hazard Ratio (Arm A (Ide-cel) vs. Arm B (Standard Regimens)) and 95% CI: 1.37 (1.090, 1.728)

Abbildung 51: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) für die Studie KarMMa-3: behandelte Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

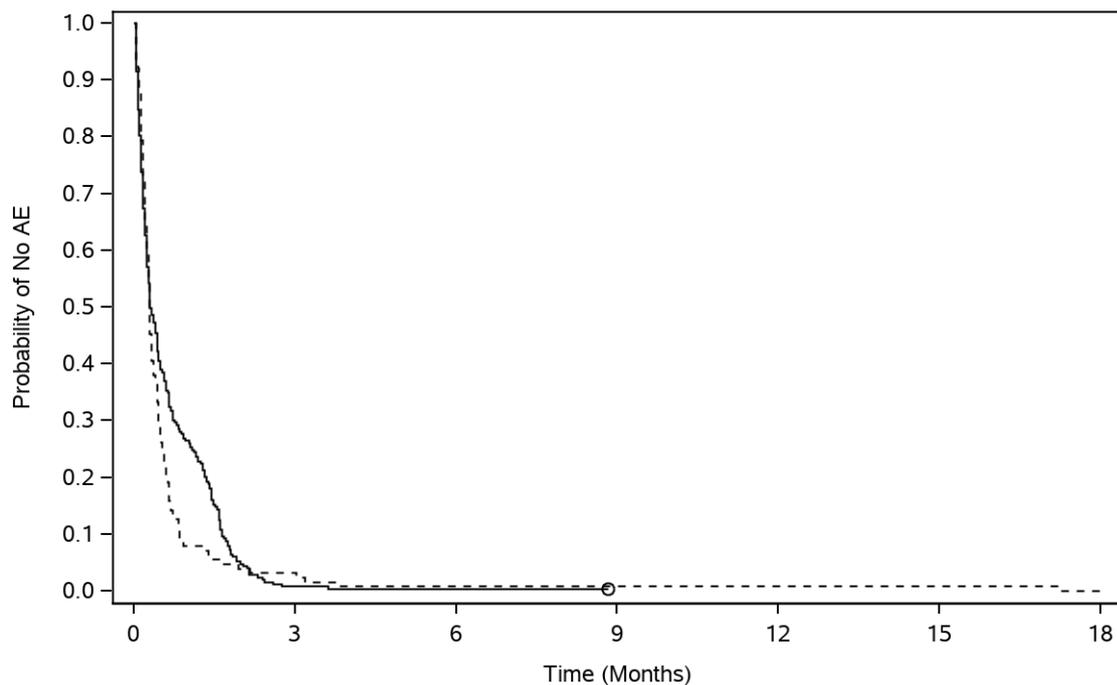
Abkürzungen: AE: Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event); CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

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

Ergänzende Analyse: Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses – unabhängig vom Schweregrad

Tabelle 4-53: Ergebnisse zu Zeit bis zum Auftreten des ersten jeglichen UE unabhängig vom Schweregrad für die Studie KarMMa-3 – Behandelte Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

	Ide-Cel			Vergleichstherapien			Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	HR ^b [95% KI]	p-Wert ^c
Patient:innen mit mindestens einem UE aller Grade nach CTCAE	249	248 (99,6)	0,30 [0,263; 0,427]	126	126 (100,0)	0,30 [0,263; 0,329]	0,80 [0,634; 1,000]	0,0470
Datenschnitt: 28.04.2023 a: Kaplan-Meier Schätzung der medianen Zeit bis zum ersten Auftreten b: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p). c: Log-Rank-Test stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p). Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient:innen; n: Anteil an Patient:innen; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis								



Number of Subjects at Risk

Arm A (Ide-cel)

249 2 1 0 0 0 0

Arm B (Standard Regimens)

126 4 1 1 1 1 0

—○— Arm A (Ide-cel) (events: 248/249), median and 95% CI: 0.30 (0.263, 0.427)

--▲-- Arm B (Standard Regimens) (events: 126/126), median and 95% CI: 0.30 (0.263, 0.329)

Hazard Ratio (Arm A (Ide-cel) vs. Arm B (Standard Regimens)) and 95% CI: 0.80 (0.634, 1.000)

Abbildung 52: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE (unabhängig vom Schweregrad) für die Studie KarMMa-3: behandelte Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Abkürzungen: AE: Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event); CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; UE: Unerwünschtes Ereignis

Ergänzende Analyse: Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses

Tabelle 4-54: Ergebnisse zu UE jeglicher Art die zum Abbruch der Studie führen, für die Studie KarMMa-3 – Behandelte Population (Datenschnitt 28.04.2023)

SOC PT	Ide-Cel N = 249 n (%)	Vergleichstherapien N = 126 n (%)
Patient:innen mit mindestens einem UE jeglicher Art, das zum Therapieabbruch geführt hat		
Gesamt - aufgrund jeglicher Intervention	3 (1,2)	8 (6,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,4)	3 (2,4)
Leukopenie	0	2 (1,6)
Thrombozytopenie	1 (0,4)	1 (0,8)
Neutropenie	0	1 (0,8)
Herzerkrankungen	0	1 (0,8)
Stauungsinsuffizienz	0	1 (0,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	1 (0,8)
Diarrhoe	0	1 (0,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	1 (0,8)
Schüttelfrost	0	1 (0,8)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,4)	0
Hypertransaminasämie	1 (0,4)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (0,4)	0
Influenza	1 (0,4)	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	1 (0,8)
Hyperkalzämie	0	1 (0,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,4)	1 (0,8)
Dyspnoe	1 (0,4)	0
Lungenembolie	0	1 (0,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (0,4)	0
Urtikaria	1 (0,4)	0
Therapieabbruch aufgrund von Ide-Cel	0	0
Therapieabbruch aufgrund von Fludarabin	0	0
Therapieabbruch aufgrund von Cyclophosphamid	0	2 (1,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0	1 (0,8)
Leukopenie	0	1 (0,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	1 (0,8)
Diarrhoe	0	1 (0,8)

SOC PT	Ide-Cel N = 249 n (%)	Vergleichstherapien N = 126 n (%)
Therapieabbruch aufgrund von Daratumumab	0	1 (0,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	1 (0,8)
Hyperkalzämie	0	1 (0,8)
Therapieabbruch aufgrund von Pomalidomid	0	3 (2,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0	1 (0,8)
Leukopenie	0	1 (0,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	1 (0,8)
Hyperkalzämie	0	1 (0,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0	1 (0,8)
Lungenembolie	0	1 (0,8)
Therapieabbruch aufgrund von Dexamethason	0	2 (1,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0	1 (0,8)
Leukopenie	0	1 (0,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	1 (0,8)
Hyperkalzämie	0	1 (0,8)
Therapieabbruch aufgrund von Bortezomib	0	0
Therapieabbruch aufgrund von Ixazomib	0	0
Therapieabbruch aufgrund von Lenalidomid	0	1 (0,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0	1 (0,8)
Thrombozytopenie	0	1 (0,8)
Therapieabbruch aufgrund von Myelom-Brückentherapie	3 (1,2)	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,4)	0
Thrombozytopenie	1 (0,4)	0
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,4)	0
Hypertransaminasämie	1 (0,4)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (0,4)	0
Influenza	1 (0,4)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,4)	0
Dyspnoe	1 (0,4)	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (0,4)	0
Urtikaria	1 (0,4)	0

SOC PT	Ide-Cel N = 249 n (%)	Vergleichstherapien N = 126 n (%)
Therapieabbruch aufgrund von Elotuzumab	0	1 (0,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0	1 (0,8)
Leukopenie	0	1 (0,8)
Neutropenie	0	1 (0,8)
Therapieabbruch aufgrund von Carfilzomib	0	2 (1,6)
Herzerkrankungen	0	1 (0,8)
Stauungsinsuffizienz	0	1 (0,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	1 (0,8)
Schüttelfrost	0	1 (0,8)
Datenschnitt: 28.04.2023 Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; N: Anzahl Patient:innen; n: Anteil an Patient:innen; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis		

In der Zusammenschau zeigten sich für den Endpunkt Verträglichkeit statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) und des ersten UE jeglichen Schweregrades. Kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE in der behandelten Population der Studie KarMMa-3 (Datenschnitt: 28.04.2023).

Ein numerischer Vorteil zugunsten von Ide-Cel zeigte sich für die Zeit bis zum Auftreten von SUE (HR = 0,94; (95%-KI: [0,714; 1,249]; p = 0,6830). Der beobachtete Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. So trat ein SUE bei 55,8 % der Patient:innen im Ide-Cel Behandlungsarm und 61,9 % im Behandlungsarm B auf. Das Erstauftreten lag im Median bei Ide-Cel bei 10,6 Monaten bzw. bei 9,4 Monaten im Behandlungsarm B (siehe Tabelle 4-52).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ide-Cel zeigte sich für die ergänzende Analyse Zeit bis zum Auftreten des ersten UE jeglichen Schweregrades (HR = 0,80; 95 %-KI: [0,634; 1,000]; p = 0,0470) (siehe Tabelle 4-53).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ide-Cel zeigte sich für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) (HR = 1,37; 95 %-KI: [1,091; 1,729]; p = 0,0071). Ein schweres UE (CTCAE Grad ≥ 3) wurde bei 94,8 % der Patient:innen im Ide-Cel Behandlungsarm und 95,2 % im Behandlungsarm B beobachtet. Das Erstauftreten lag im Median bei 1,5 Monaten unter Ide-Cel bzw. 1,4 Monaten unter Behandlungsarm B (siehe Tabelle 4-52).

Ein Therapieabbruch aufgrund des Auftretens eines UE jeglichen Schweregrades erfolgte im Ide-Cel Behandlungsarm während der vorausgehenden Myelom-Brückentherapie bei drei Patient:innen (1,2 %). Im Behandlungsarm B brachen insgesamt acht Patient:innen (6,3 %) die Behandlung ab. Davon entfallen je nach Wirkstoff 1,6 % auf Cyclophosphamid, 0,8 % auf Daratumumab, 2,4 % auf Pomalidomid, 1,6 % auf Dexamethason, 0,8 % auf Lenalidomid, 0,8 % auf Elotuzumab und 1,6 % auf Carfilzomib (siehe Tabelle 4-54).

Ergänzende Analyse: Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT

Tabelle 4-55: Ergebnisse zu Zeit bis zum Auftreten des ersten UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patient:innen (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patient:innen) in einem Studienarm auftraten, für die Studie KarMMa-3 – Behandelte Population (Datenschnitt 28.04.2023)

SOC PT	Ide-Cel N = 249		Vergleichstherapien N = 126		Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	HR ^b [95% KI]	p-Wert ^c
Patient:innen mit Ereignis – Gesamt	248 (99,6)	0,30 [0,26; 0,43]	126 (100,0)	0,30 [0,26; 0,33]	0,796 [0,634; 1,000]	0,0466
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	225 (90,4)	1,45 [1,31; 1,58]	111 (88,1)	1,35 [0,95; 1,81]	1,314 [1,036; 1,667]	0,0268
Neutropenie	196 (78,7)	1,87 [1,74; 1,97]	91 (72,2)	5,39 [3,02; 9,30]	1,441 [1,117; 1,859]	0,0057
Anämie	165 (66,3)	2,00 [1,84; 2,33]	75 (59,5)	9,69 [6,34; 23,03]	1,477 [1,120; 1,950]	0,0058
Thrombozytopenie	138 (55,4)	2,92 [2,23; 30,98]	68 (54,0)	16,26 [8,15; 33,35]	1,236 [0,922; 1,657]	0,1619
Leukopenie	74 (29,7)	n.v.	38 (30,2)	n.v.	1,021 [0,690; 1,511]	0,9248
Lymphopenie	74 (29,7)	n.v.	37 (29,4)	n.v.	1,023 [0,688; 1,519]	0,9174
Febrile Neutropenie	21 (8,4)	n.v.	8 (6,3)	n.v.	1,406 [0,621; 3,187]	0,4131
Erkrankungen des Immunsystems	202 (81,1)	1,97 [1,87; 2,04]	67 (53,2)	18,37 [11,01; 24,57]	4,018 [3,005; 5,371]	< 0,0001
Zytokin-Freisetzungssyndrom	197 (79,1)	1,97 [1,87; 2,04]	65 (51,6)	20,04 [13,27; 24,90]	3,817 [2,850; 5,111]	< 0,0001
Hypogammaglobulinämie	22 (8,8)	n.v.	11 (8,7)	n.v.	1,015 [0,490; 2,101]	0,9677
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	184 (73,9)	1,91 [1,74; 2,14]	94 (74,6)	3,98 [2,33; 5,52]	1,202 [0,933; 1,548]	0,1592
Übelkeit	113 (45,4)	n.v. [3,35; n.v.]	66 (52,4)	14,85 [9,26; 31,44]	0,965 [0,710; 1,311]	0,8058
Diarrhö	86 (34,5)	n.v.	51 (40,5)	38,08 [20,96; n.v.]	0,885 [0,625; 1,255]	0,4910

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

SOC PT	Ide-Cel N = 249		Vergleichstherapien N = 126		Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	HR ^b [95% KI]	p-Wert ^c
Obstipation	68 (27,3)	n.v.	24 (19,0)	n.v.	1,604 [1,004; 2,562]	0,0461
Erbrechen	50 (20,1)	n.v.	26 (20,6)	n.v.	1,060 [0,658; 1,708]	0,8116
Abdominalschmerz	15 (6,0)	n.v.	12 (9,5)	n.v.	0,632 [0,294; 1,359]	0,2365
Gastroösophageale Refluxkrankheit	12 (4,8)	n.v.	4 (3,2)	n.v.	1,558 [0,501; 4,847]	0,4399
Dyspepsie	11 (4,4)	n.v.	5 (4,0)	n.v.	1,153 [0,398; 3,342]	0,7925
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	169 (67,9)	2,30 [1,91; 2,76]	99 (78,6)	2,69 [1,61; 3,52]	0,831 [0,646; 1,069]	0,1453
Ermüdung	70 (28,1)	n.v.	54 (42,9)	n.v. [8,28; n.v.]	0,624 [0,436; 0,893]	0,0093
Fieber	68 (27,3)	n.v.	39 (31,0)	n.v.	0,978 [0,658; 1,453]	0,9046
Ödem peripher	38 (15,3)	n.v.	28 (22,2)	n.v. [38,21; n.v.]	0,707 [0,434; 1,155]	0,1642
Asthenie	31 (12,4)	n.v.	16 (12,7)	n.v.	0,981 [0,535; 1,799]	0,9511
Schüttelfrost	23 (9,2)	n.v.	9 (7,1)	n.v.	1,401 [0,646; 3,038]	0,3921
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	19 (7,6)	n.v.	6 (4,8)	n.v.	1,639 [0,652; 4,119]	0,2884
Ödem	10 (4,0)	n.v.	8 (6,3)	n.v.	0,625 [0,246; 1,587]	0,3186
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	169 (67,9)	1,94 [1,81; 2,23]	87 (69,0)	7,39 [5,32; 11,20]	1,426 [1,093; 1,862]	0,0090
Hypokaliämie	80 (32,1)	n.v.	39 (31,0)	n.v.	1,171 [0,797; 1,721]	0,4237
Hypophosphatämie	79 (31,7)	n.v.	28 (22,2)	n.v.	1,763 [1,141; 2,723]	0,0098
Hypomagnesiämie	52 (20,9)	n.v.	23 (18,3)	n.v.	1,280 [0,781; 2,098]	0,3268
Appetit vermindert	50 (20,1)	n.v.	31 (24,6)	n.v. [35,12; n.v.]	0,865 [0,551; 1,357]	0,5223

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

SOC PT	Ide-Cel N = 249		Vergleichstherapien N = 126		Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	HR ^b [95% KI]	p-Wert ^c
Hypokalzämie	46 (18,5)	n.v.	22 (17,5)	n.v.	1,131 [0,678; 1,885]	0,6383
Hyponatriämie	25 (10,0)	n.v.	11 (8,7)	n.v.	1,194 [0,586; 2,434]	0,6246
Hypertriglyceridämie	23 (9,2)	n.v.	12 (9,5)	n.v.	1,028 [0,510; 2,074]	0,9375
Hyperkalzämie	21 (8,4)	n.v.	8 (6,3)	n.v.	1,375 [0,607; 3,112]	0,4430
Hyperurikämie	13 (5,2)	n.v.	7 (5,6)	n.v.	0,974 [0,388; 2,447]	0,9553
Hypalbuminämie	12 (4,8)	n.v.	7 (5,6)	n.v.	0,908 [0,356; 2,313]	0,8396
Hyperglykämie	11 (4,4)	n.v.	8 (6,3)	n.v.	0,669 [0,268; 1,668]	0,3852
Dehydration	10 (4,0)	n.v.	6 (4,8)	n.v.	0,845 [0,306; 2,332]	0,7449
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	157 (63,1)	3,12 [2,40; 4,27]	81 (64,3)	4,04 [2,86; 6,51]	1,045 [0,797; 1,370]	0,7594
Arthralgie	51 (20,5)	n.v.	32 (25,4)	n.v. [34,07; n.v.]	0,783 [0,502; 1,221]	0,2775
Rückenschmerzen	48 (19,3)	n.v.	26 (20,6)	n.v.	0,948 [0,586; 1,532]	0,8276
Schmerz in einer Extremität	33 (13,3)	n.v.	26 (20,6)	n.v.	0,597 [0,357; 1,000]	0,0477
Knochenschmerzen	23 (9,2)	n.v.	12 (9,5)	n.v.	0,958 [0,475; 1,929]	0,9013
Myalgie	18 (7,2)	n.v.	10 (7,9)	n.v.	0,913 [0,420; 1,984]	0,8170
Muskuläre Schwäche	17 (6,8)	n.v.	15 (11,9)	n.v.	0,622 [0,309; 1,254]	0,1807
Muskelspasmen	12 (4,8)	n.v.	18 (14,3)	n.v.	0,306 [0,147; 0,638]	0,0008
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	12 (4,8)	n.v.	10 (7,9)	n.v.	0,665 [0,285; 1,550]	0,3413
Nackenschmerzen	12 (4,8)	n.v.	7 (5,6)	n.v.	0,903 [0,354; 2,307]	0,8317

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

SOC PT	Ide-Cel N = 249		Vergleichstherapien N = 126		Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	HR ^b [95% KI]	p-Wert ^c
Pathologische Fraktur	11 (4,4)	n.v.	4 (3,2)	n.v.	1,299 [0,413; 4,084]	0,6540
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	151 (60,6)	5,88 [4,40; 8,18]	88 (69,8)	5,52 [3,98; 9,69]	0,841 [0,645; 1,097]	0,1995
Infektion der oberen Atemwege	32 (12,9)	n.v.	12 (9,5)	n.v.	1,431 [0,735; 2,787]	0,2893
Pneumonie	28 (11,2)	n.v.	12 (9,5)	n.v.	1,224 [0,619; 2,419]	0,5599
COVID-19	16 (6,4)	n.v.	17 (13,5)	n.v.	0,450 [0,227; 0,893]	0,0191
Blasenentzündung	13 (5,2)	n.v.	11 (8,7)	n.v.	0,633 [0,282; 1,424]	0,2652
Bronchitis	12 (4,8)	n.v.	4 (3,2)	n.v.	1,512 [0,487; 4,697]	0,4712
Erkrankungen des Nervensystems	143 (57,4)	3,19 [2,37; 6,51]	79 (62,7)	5,65 [3,71; 8,94]	1,032 [0,782; 1,363]	0,8321
Kopfschmerzen	59 (23,7)	n.v.	39 (31,0)	n.v. [31,47; n.v.]	0,832 [0,553; 1,251]	0,3753
Neurotoxizität	34 (13,7)	n.v.	15 (11,9)	n.v.	1,285 [0,698; 2,366]	0,4232
Schwindelgefühl	28 (11,2)	n.v.	17 (13,5)	n.v.	0,922 [0,502; 1,693]	0,7932
Periphere sensorische Neuropathie	13 (5,2)	n.v.	21 (16,7)	n.v.	0,273 [0,136; 0,549]	< 0,0001
Tremor	5 (2,0)	n.v.	10 (7,9)	n.v.	0,244 [0,083; 0,717]	0,0055
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	121 (48,6)	18,76 [5,16; n.v.]	77 (61,1)	6,41 [5,13; 14,36]	0,812 [0,608; 1,084]	0,1574
Dyspnoe	44 (17,7)	n.v.	36 (28,6)	n.v.	0,578 [0,371; 0,900]	0,0139
Husten	39 (15,7)	n.v.	26 (20,6)	n.v.	0,784 [0,476; 1,291]	0,3377
Nasenverstopfung	16 (6,4)	n.v.	9 (7,1)	n.v.	0,989 [0,433; 2,260]	0,9755
Schmerzen im Oropharynx	16 (6,4)	n.v.	6 (4,8)	n.v.	1,392 [0,543; 3,569]	0,4889

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

SOC PT	Ide-Cel N = 249		Vergleichstherapien N = 126		Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	HR ^b [95% KI]	p-Wert ^c
Hypoxie	13 (5,2)	n.v.	5 (4,0)	n.v.	1,506 [0,533; 4,254]	0,4361
Epistaxis	12 (4,8)	n.v.	7 (5,6)	n.v.	0,973 [0,381; 2,485]	0,9516
Pleuraerguss	12 (4,8)	n.v.	7 (5,6)	n.v.	0,921 [0,360; 2,357]	0,8642
Rhinorrhö	11 (4,4)	n.v.	6 (4,8)	n.v.	0,913 [0,336; 2,481]	0,8581
Produktiver Husten	10 (4,0)	n.v.	5 (4,0)	n.v.	1,058 [0,359; 3,115]	0,9187
Untersuchungen	102 (41,0)	n.v.	61 (48,4)	23,29 [9,89; 35,35]	0,929 [0,674; 1,280]	0,6441
Alaninaminotransferase erhöht	22 (8,8)	n.v.	12 (9,5)	n.v.	0,975 [0,481; 1,978]	0,9390
Aspartataminotransferase erhöht	22 (8,8)	n.v.	15 (11,9)	n.v.	0,786 [0,406; 1,520]	0,4734
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	22 (8,8)	n.v.	6 (4,8)	n.v.	1,938 [0,784; 4,792]	0,1453
Gewicht erniedrigt	19 (7,6)	n.v.	12 (9,5)	n.v.	0,817 [0,396; 1,686]	0,5819
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	17 (6,8)	n.v.	6 (4,8)	n.v.	1,533 [0,602; 3,908]	0,3666
C-reaktives Protein erhöht	16 (6,4)	n.v.	6 (4,8)	n.v.	1,363 [0,532; 3,494]	0,5170
Kreatinin im Blut erhöht	15 (6,0)	n.v.	12 (9,5)	n.v.	0,615 [0,287; 1,318]	0,2072
Gewicht erhöht	13 (5,2)	n.v.	10 (7,9)	n.v.	0,646 [0,283; 1,477]	0,2967
Fibrin D Dimer erhöht	11 (4,4)	n.v.	3 (2,4)	n.v.	1,824 [0,508; 6,555]	0,3500
Gefäßerkrankungen	91 (36,5)	n.v.	43 (34,1)	n.v.	1,111 [0,771; 1,601]	0,5717
Hypertonie	41 (16,5)	n.v.	28 (22,2)	n.v.	0,782 [0,482; 1,270]	0,3193
Hypotonie	37 (14,9)	n.v.	16 (12,7)	n.v.	1,211 [0,672; 2,185]	0,5235

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

SOC PT	Ide-Cel N = 249		Vergleichstherapien N = 126		Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	HR ^b [95% KI]	p-Wert ^c
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	74 (29,7)	n.v.	46 (36,5)	n.v.	0,781 [0,540; 1,132]	0,1906
Ausschlag	19 (7,6)	n.v.	10 (7,9)	n.v.	0,947 [0,440; 2,041]	0,8901
Pruritus	14 (5,6)	n.v.	14 (11,1)	n.v.	0,495 [0,234; 1,045]	0,0599
Alopezie	13 (5,2)	n.v.	6 (4,8)	n.v.	1,167 [0,442; 3,080]	0,7542
Herzerkrankungen	66 (26,5)	n.v.	34 (27,0)	n.v.	1,089 [0,718; 1,654]	0,6907
Tachykardie	25 (10,0)	n.v.	9 (7,1)	n.v.	1,472 [0,685; 3,162]	0,3186
Sinustachykardie	14 (5,6)	n.v.	9 (7,1)	n.v.	0,825 [0,355; 1,916]	0,6543
Sinusbrachykardie	10 (4,0)	n.v.	2 (1,6)	n.v.	2,642 [0,577; 12,105]	0,1935
Psychiatrische Erkrankungen	61 (24,5)	n.v.	47 (37,3)	n.v. [24,71; n.v.]	0,619 [0,422; 0,908]	0,0134
Schlaflosigkeit	40 (16,1)	n.v.	28 (22,2)	n.v.	0,706 [0,434; 1,148]	0,1584
Angst	16 (6,4)	n.v.	9 (7,1)	n.v.	0,913 [0,401; 2,076]	0,8272
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	55 (22,1)	n.v.	41 (32,5)	n.v.	0,715 [0,475; 1,076]	0,1059
Sturz	16 (6,4)	n.v.	9 (7,1)	n.v.	0,963 [0,422; 2,194]	0,9281
Kontusion	10 (4,0)	n.v.	10 (7,9)	n.v.	0,563 [0,233; 1,361]	0,1959
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	54 (21,7)	n.v.	24 (19,0)	n.v.	1,200 [0,740; 1,948]	0,4596
Akute Nierenschädigung	16 (6,4)	n.v.	8 (6,3)	n.v.	1,067 [0,455; 2,501]	0,8817
Nierenversagen	10 (4,0)	n.v.	5 (4,0)	n.v.	0,989 [0,336; 2,910]	0,9847

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

	Ide-Cel N = 249		Vergleichstherapien N = 126		Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
SOC PT	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	HR ^b [95% KI]	p-Wert ^c
Augenerkrankungen	30 (12,0)	n.v.	25 (19,8)	n.v.	0,594 [0,347; 1,017]	0,0552
Sehen verschwommen	8 (3,2)	n.v.	12 (9,5)	n.v.	0,361 [0,146; 0,890]	0,0211
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	21 (8,4)	n.v.	10 (7,9)	n.v.	1,137 [0,531; 2,438]	0,7406
Leber- und Gallenerkrankungen	18 (7,2)	n.v.	8 (6,3)	n.v.	1,183 [0,512; 2,735]	0,6944
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	13 (5,2)	n.v.	4 (3,2)	n.v.	1,569 [0,509; 4,838]	0,4288
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	11 (4,4)	n.v.	3 (2,4)	n.v.	1,826 [0,508; 6,564]	0,3492
Datenschnitt: 28.04.2023 a: Kaplan-Meier Schätzung der medianen Zeit bis zum ersten Auftreten b: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien (2 versus 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p). c: Log-Rank-Test stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien (2 versus 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p). Abkürzungen: COVID-19: Coronavirus-Erkrankung 2019 (Coronavirus Disease 2019); HR: Hazard Ratio; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient:innen; n: Anteil an Patient:innen; n.v.: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: unerwünschtes Ereignis						

Hinsichtlich der Zeit bis zum erstmaligen Auftreten spezifischer UE jeglichen Schweregrades zeigten sich für einzelne SOC und PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der behandelten Population der Studie KarMMa-3 (Datenschnitt: 28.04.2023) (siehe Tabelle 4-55).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ide-Cel gegenüber Behandlungsarm B zeigte sich für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für PT Ermüdung (HR = 0,624; 95 %-KI: [0,436; 0,893]; p = 0,0093), für PT Schmerz in einer Extremität (HR = 0,597; 95 %-KI: [0,357; 1,000]; p = 0,0477), für PT Muskelspasmen (HR = 0,306; 95 %-KI: [0,147; 0,638]; p = 0,0008), für PT COVID-19 (HR = 0,450; 95 %-KI: [0,227; 0,893]; p = 0,0191), für PT periphere sensorische Neuropathie (HR = 0,273; 95 %-KI: [0,136; 0,549]; p < 0,0001), für PT Tremor (HR = 0,244; 95 %-KI: [0,083; 0,717], p = 0,0055), für PT Dyspnoe (HR = 0,578; 95 %-KI: [0,371; 0,900]; p = 0,0139), SOC Psychiatrische Erkrankungen (HR = 0,619; 95 %-KI: [0,422; 0,908]; p = 0,0134), sowie für PT Sehen verschwommen (HR = 0,361; 95 %-KI: [0,146; 0,890]; p = 0,0211) (siehe Tabelle 4-55).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ide-Cel zeigte sich bei SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR = 1,314; (95 %-KI: [1,036; 1,667]; p = 0,0268) sowie innerhalb dieser Kategorie für PT Neutropenie (HR = 1,441; 95 %-KI: [1,117; 1,859]; p = 0,0057) und für PT Anämie (HR = 1,477; 95 %-KI: [1,120; 1,950]; p = 0,0058), sowie bei der SOC Erkrankungen des Immunsystems (HR = 4,018; (95 %-KI: [3,005; 5,371]; p < 0,0001) mit dem dazugehörigen PT Zytokin-Freisetzungssyndrom mit (HR = 3,817; (95 %-KI: [2,850; 5,111]; p < 0,0001) gegenüber Behandlungsarm B. Weitere statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ide-Cel traten für PT Obstipation (HR = 1,604; 95 %-KI: [1,004; 2,562]; p = 0,0461), SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (HR = 1,426; 95 %-KI: [1,093; 1,862]; p = 0,0090) und dessen PT Hypophosphatämie (HR = 1,763; 95 %-KI: [1,141; 2,723]; p = 0,0098) auf (siehe Tabelle 4-55).

Hauptanalyse: Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses und schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT

Tabelle 4-56: Ergebnisse zu Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient:innen (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patient:innen) in einem Studienarm auftraten, für die Studie KarMMa-3 – Behandelte Population (Datenschnitt 28.04.2023)

SOC PT	Ide-Cel N = 249		Vergleichstherapien N = 126		Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	HR ^b [95% KI]	p-Wert ^c
Patient:innen mit Ereignis - Gesamt	139 (55,8)	10,61 [6,34; 23,59]	78 (61,9)	9,36 [6,31; 17,25]	0,945 [0,714; 1,249]	0,6830
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	67 (26,9)	n.v.	36 (28,6)	n.v.	0,965 [0,642; 1,451]	0,8626
Pneumonie	17 (6,8)	n.v.	8 (6,3)	n.v.	1,121 [0,482; 2,612]	0,7903
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	34 (13,7)	n.v.	15 (11,9)	n.v.	1,184 [0,644; 2,179]	0,5862
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	17 (6,8)	n.v.	6 (4,8)	n.v.	1,484 [0,583; 3,778]	0,4048
Fieber	12 (4,8)	n.v.	2 (1,6)	n.v.	3,061 [0,683; 13,716]	0,1239
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	20 (8,0)	n.v.	11 (8,7)	n.v.	0,939 [0,448; 1,966]	0,8671
Febrile Neutropenie	10 (4,0)	n.v.	5 (4,0)	n.v.	0,998 [0,339; 2,937]	0,9978
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	19 (7,6)	n.v.	8 (6,3)	n.v.	1,295 [0,560; 2,999]	0,5445
Erkrankungen des Nervensystems	19 (7,6)	n.v.	11 (8,7)	n.v.	0,887 [0,421; 1,869]	0,7517
Neurotoxizität	10 (4,0)	n.v.	3 (2,4)	n.v.	1,801 [0,493; 6,576]	0,3664

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

	Ide-Cel N = 249		Vergleichstherapien N = 126		Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
SOC PT	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	HR ^b [95% KI]	p-Wert ^c
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	17 (6,8)	n.v.	14 (11,1)	n.v.	0,639 [0,314; 1,299]	0,2121
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	13 (5,2)	n.v.	5 (4,0)	n.v.	1,369 [0,486; 3,853]	0,5507
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (5,2)	n.v.	14 (11,1)	n.v.	0,458 [0,215; 0,979]	0,0390
Herzerkrankungen	12 (4,8)	n.v.	10 (7,9)	n.v.	0,635 [0,273; 1,478]	0,2881
Erkrankungen des Immunsystems	12 (4,8)	n.v.	0	n.b.	n.b.	0,0170
Zytokin-Freisetzungssyndrom	10 (4,0)	n.v.	0	n.b.	n.b.	0,0289
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	11 (4,4)	n.v.	4 (3,2)	n.v.	1,343 [0,427; 4,224]	0,6128

Datenschnitt: 28.04.2023

a: Kaplan-Meier Schätzung der medianen Zeit bis zum ersten Auftreten

b: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangene Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p).

c: Log-Rank-Test stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangene Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p).

Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient:innen; n: Anteil an Patient:innen; n.b.: Nicht berechenbar; n.v.: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse zu Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient:innen (oder bei mindestens 1 % UND mindestens 10 Patient:innen) in einem Studienarm auftraten, für die Studie KarMMA-3 – Behandelte Population (Datenschnitt 28.04.2023)

SOC PT	Ide-Cel N = 249		Vergleichstherapien N = 126		Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	HR ^b [95% KI]	p-Wert ^c
Patient:innen mit Ereignis - Gesamt	236 (94,8)	1,48 [1,35; 1,58]	120 (95,2)	1,40 [1,02; 1,84]	1,372 [1,090; 1,728]	0,0074
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	219 (88,0)	1,64 [1,58; 1,74]	109 (86,5)	2,66 [1,71; 4,99]	1,512 [1,190; 1,922]	0,0008
Neutropenie	190 (76,3)	1,94 [1,81; 2,00]	91 (72,2)	6,24 [4,70; 9,40]	1,466 [1,135; 1,894]	0,0038
Anämie	127 (51,0)	4,60 [2,50; n.v.]	59 (46,8)	24,48 [10,51; n.v.]	1,399 [1,023; 1,914]	0,0359
Thrombozytopenie	108 (43,4)	n.v. [14,88; n.v.]	53 (42,1)	36,93 [16,82; n.v.]	1,263 [0,906; 1,760]	0,1702
Leukopenie	73 (29,3)	n.v.	36 (28,6)	n.v.	1,090 [0,730; 1,627]	0,6817
Lymphopenie	71 (28,5)	n.v.	36 (28,6)	n.v.	1,039 [0,695; 1,553]	0,8529
Febrile Neutropenie	21 (8,4)	n.v.	7 (5,6)	n.v.	1,585 [0,672; 3,741]	0,2895
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	90 (36,1)	n.v.	35 (27,8)	n.v.	1,528 [1,030; 2,265]	0,0341
Hypophosphatämie	50 (20,1)	n.v.	12 (9,5)	n.v.	2,424 [1,287; 4,565]	0,0047
Hypokalzämie	13 (5,2)	n.v.	4 (3,2)	n.v.	1,574 [0,511; 4,847]	0,4250
Hypokaliämie	11 (4,4)	n.v.	4 (3,2)	n.v.	1,402 [0,445; 4,417]	0,5621
Hyponatriämie	11 (4,4)	n.v.	3 (2,4)	n.v.	2,027 [0,562; 7,308]	0,2706
Hyperkalzämie	10 (4,0)	n.v.	3 (2,4)	n.v.	1,710 [0,468; 6,251]	0,4119
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	66 (26,5)	n.v.	36 (28,6)	n.v.	0,965 [0,641; 1,452]	0,8621

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

SOC PT	Ide-Cel N = 249		Vergleichstherapien N = 126		Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	HR ^b [95% KI]	p-Wert ^c
Pneumonie	19 (7,6)	n.v.	8 (6,3)	n.v.	1,255 [0,546; 2,882]	0,5916
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	33 (13,3)	n.v.	21 (16,7)	n.v.	0,788 [0,455; 1,366]	0,3952
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	17 (6,8)	n.v.	6 (4,8)	n.v.	1,484 [0,583; 3,778]	0,4048
Untersuchungen	30 (12,0)	n.v.	19 (15,1)	n.v.	0,834 [0,468; 1,488]	0,5389
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	11 (4,4)	n.v.	4 (3,2)	n.v.	1,520 [0,481; 4,804]	0,4726
Gefäßerkrankungen	29 (11,6)	n.v.	17 (13,5)	n.v.	0,915 [0,501; 1,672]	0,7732
Hypertonie	23 (9,2)	n.v.	16 (12,7)	n.v.	0,763 [0,401; 1,452]	0,4095
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	23 (9,2)	n.v.	12 (9,5)	n.v.	0,949 [0,470; 1,916]	0,8840
Erkrankungen des Nervensystems	21 (8,4)	n.v.	15 (11,9)	n.v.	0,693 [0,356; 1,346]	0,2762
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	20 (8,0)	n.v.	20 (15,9)	n.v.	0,492 [0,263; 0,918]	0,0230
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	17 (6,8)	n.v.	8 (6,3)	n.v.	1,049 [0,451; 2,438]	0,9110
Erkrankungen des Immunsystems	15 (6,0)	n.v.	2 (1,6)	n.v.	3,576 [0,817; 15,661]	0,0706
Zytokin-Freisetzungssyndrom	11 (4,4)	n.v.	0	n.b.	n.b.	0,0221
Herzkrankungen	14 (5,6)	n.v.	12 (9,5)	n.v.	0,602 [0,277; 1,308]	0,1953
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (5,2)	n.v.	6 (4,8)	n.v.	1,116 [0,423; 2,948]	0,8243

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

	Ide-Cel N = 249		Vergleichstherapien N = 126		Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
SOC PT	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	HR ^b [95% KI]	p-Wert ^c
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	10 (4,0)	n.v.	4 (3,2)	n.v.	1,202 [0,375; 3,850]	0,7570
<p>Datenschnitt: 28.04.2023</p> <p>a: Kaplan-Meier Schätzung der medianen Zeit bis zum ersten Auftreten</p> <p>b: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangene Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p).</p> <p>c: Log-Rank-Test stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangene Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p).</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient:innen; n: Anteil an Patient:innen; n.v.: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Hinsichtlich der Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines SUE bzw. eines schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) zeigten sich für einzelne SOC und PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der behandelten Population der Studie KarMMa-3 (Datenschnitt: 28.04.2023).

In der Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE nach SOC und PT zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ide-Cel gegenüber Behandlungsarm B bei der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (HR = 0,458; 95 %-KI: [0,215; 0,979]; p = 0,0390) (siehe Tabelle 4-56).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ide-Cel zeigte sich bei der SOC Erkrankungen des Immunsystems (p = 0,0170) und dessen PT Zytokin-Freisetzungssyndrom (p = 0,0289). Hier wurde bei 4,8 % bzw. 4,0 % der Patient:innen im Ide-Cel Behandlungsarm ein SUE beobachtet, in Behandlungsarm B kam es zu keinem SUE in diesen Kategorien (siehe Tabelle 4-56).

In der Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ide-Cel bei der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (HR = 0,492; 95 %-KI: [0,263; 0,918]; p = 0,0230) gegenüber Behandlungsarm B (siehe Tabelle 4-57).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ide-Cel gegenüber Behandlungsarm B zeigte sich bei der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR = 1,512; (95 %-KI: [1,190; 1,922]; p = 0,0008), sowie bei dessen PT Neutropenie (HR = 1,466; 95 %-KI: [1,135; 1,894]; p = 0,0038) und PT Anämie (HR = 1,399; 95 %-KI: [1,023; 1,914]; p = 0,0359). Ebenso zeigte sich ein signifikanter statistischer Unterschied zuungunsten von Ide-Cel bei der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (HR = 1,528; 95 %-KI: [1,030; 2,265]; p = 0,0341) und dessen PT Hypophosphatämie (HR = 2,424; 95 %-KI: [1,287; 4,565], p = 0,0047). Bei dem PT Zytokin-Freisetzungssyndrom zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (p = 0,0221), hierbei wurde bei 4,4 % der Patient:innen im Ide-Cel Behandlungsarm ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (CTCAE Grad ≥ 3) beobachtet (siehe Tabelle 4-57).

Hauptanalyse: Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse

Tabelle 4-58: Ergebnisse zu Zeit bis zum Auftreten des ersten UESI (unabhängig vom Schweregrad) für die Studie KarMMa-3 – Behandelte Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

	Ide-Cel N = 249		Vergleichstherapien N = 126		Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	HR ^b [95% KI]	p-Wert ^c
Patient:innen mit mindestens einem UESI unabhängig vom Schweregrad	199 (79,9)	1,81 [1,577; 2,070]	107 (84,9)	1,38 [0,789; 1,906]	0,88 [0,694; 1,120]	0,2969
Neue oder Exazerbation von autoimmunähnlichen und rheumatologischen Erkrankungen	1 (0,4)	n.v.	0	n.b.	n.b.	0,5012
Neue hämatologische Erkrankungen	0	n.b.	0	n.b.	n.b.	n.b.
Neue bösartige Erkrankung (einschließlich SPM)	18 (7,2)	n.v.	10 (7,9)	n.v.	0,99 [0,450; 2,161]	0,9719
Datenschnitt: 28.04.2023 a: Kaplan-Meier Schätzung der medianen Zeit bis zum ersten Auftreten b: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangene Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p). c: Log-Rank-Test stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangene Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p). Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient:innen; n: Anteil an Patient:innen; n.b.: Nicht berechenbar; n.v.: Nicht verfügbar; SPM: Sekundärer Primärtumor (Second Primary Malignancies); UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse						

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

Tabelle 4-59: Ergebnisse zu Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden UESI für die Studie KarMMa-3 – Behandelte Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

	Ide-Cel N = 249		Vergleichstherapien N = 126		Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	HR ^b [95% KI]	p-Wert ^c
Neue oder Exazerbation von autoimmunähnlichen und rheumatologischen Erkrankungen	0	n.b.	0	n.b.	n.b.	n.b.
Neue hämatologische Erkrankungen	0	n.b.	0	n.b.	n.b.	n.b.
Neue bösartige Erkrankung (einschließlich SPM)	18 (7,2)	n.v.	9 (7,1)	n.v.	1,11 [0,491; 2,497]	0,8052
Datenschnitt: 28.04.2023 a: Kaplan-Meier Schätzung der medianen Zeit bis zum ersten Auftreten b: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangene Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p). c: Log-Rank-Test stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangene Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p). Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient:innen; n: Anteil an Patient:innen; n.b.: Nicht berechenbar; n.v.: Nicht verfügbar; SPM: Sekundärer Primärtumor (Secondary Primary Malignancies); UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse						

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

Tabelle 4-60: Ergebnisse zu Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UESI (CTCAE Grad ≥ 3) für die Studie KarMMa-3 – Behandelte Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

	Ide-Cel N = 249		Vergleichstherapien N = 126		Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95% KI]	HR ^b [95% KI]	p-Wert ^c
Zytokin-Freisetzungssyndrom	11 (4,4)	n.v.	0	n.b.	n.b.	0,0221
Neurologische Toxizität	32 (12,9)	n.v.	26 (20,6)	n.v.	0,59 [0,348; 0,989]	0,0428
Makrophagen-Aktivierungssyndrom	5 (2,0)	n.v.	0	n.b.	n.b.	0,1319
Infektionen	66 (26,5)	n.v.	36 (28,6)	n.v.	0,96 [0,641; 1,452]	0,8621
Neue oder Exazerbation von autoimmunähnlichen und rheumatologischen Erkrankungen	0	n.b.	0	n.b.	n.b.	n.b.
Neue hämatologische Erkrankungen	0	n.b.	0	n.b.	n.b.	n.b.
Neue bösartige Erkrankung (einschließlich SPM)	9 (3,6)	n.v.	5 (4,0)	n.v.	0,90 [0,298; 2,686]	0,8433
Datenschnitt: 28.04.2023 a: Kaplan-Meier Schätzung der medianen Zeit bis zum ersten Auftreten b: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; \geq 65), Anzahl vorausgegangene Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p). c: Log-Rank-Test stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; \geq 65), Anzahl vorausgegangene Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p). Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient:innen; n: Anteil an Patient:innen; n.b.: Nicht berechenbar; n.v.: Nicht verfügbar; SPM: Sekundärer Primärtumor (Second Primary Malignancies); UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse						

Für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UESI unabhängig vom Schweregrad sowie für schwerwiegende UESI zeigte sich in der behandelten Population der Studie KarMMa-3 (Datenschnitt: 28.04.2023) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-58 und Tabelle 4-59).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich für das CAR-T spezifische schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) Neurologische Toxizität (HR = 0,59; 95 %-KI: [0,348; 0,989]; p = 0,0428), dieses wurde bei 12,9 % der Patient:innen im Ide-Cel Behandlungsarm und bei 20,6 % im Behandlungsarm B beobachtet (siehe Tabelle 4-60).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ide-Cel gegenüber Behandlungsarm B zeigte sich für das CAR-T spezifische schwere UESI CRS (CTCAE Grad ≥ 3) (p = 0,0221), welches bei 4,4 % der Patient:innen unter Ide-Cel auftrat (siehe Tabelle 4-60).

Ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen traten folgende UESI in vergleichbarem Ausmaß auf (siehe Tabelle 4-60):

Am häufigsten traten Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3) auf, mit 26,5 % der Patient:innen im Ide-Cel Behandlungsarm bzw. 28,6 % im Behandlungsarm B (HR = 0,96; 95 %-KI:[0,641; 1,452]; p = 0,8621).

Seltener traten neue bösartige Erkrankungen einschließlich SPM auf. So traten diese unabhängig vom Schweregrad bei 7,2 % der Patient:innen im Ide-Cel Behandlungsarm und bei 7,9 % im Behandlungsarm B (HR = 0,99; 95 %-KI: [0,450; 2,161]; p = 0,9719) auf. In Form eines schwerwiegenden UESI bei 7,2 % bzw. 7,1 % (HR = 1,11; 95 %-KI: [0,491; 2,497]; p = 0,8052), und in Form eines schweren UESI (CTCAE Grad ≥ 3) bei 3,6 % bzw. 4,0 % (HR = 0,90; 95 %-KI: [0,298; 2,686]; p = 0,8433).

Das MAS (CTCAE Grad ≥ 3) trat bei 2,0 % der mit Ide-Cel behandelten Patient:innen auf.

Neue oder Exazerbation von autoimmunähnlichen und rheumatologischen Erkrankungen traten als UESI jeglichen Schweregrades bei 0,4 % der Patient:innen im Ide-Cel Behandlungsarm auf.

Neue hämatologische Erkrankungen wurden unabhängig vom Schweregrad in keinem Behandlungsarm beobachtet (siehe Tabelle 4-58 bis Tabelle 4-60).

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.

Meta-Analysen

Es liegt mit der Studie KarMMa-3 nur eine relevante Studie vor. Eine Meta-Analyse kann somit nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie KarMMa-3 auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutiert. Die Ergebnisse der Endpunkte zur Verträglichkeit ergeben keine weiteren Aspekte, die eine Übertragbarkeit einschränken würden.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmotifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

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

Tabelle 4 -61 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Altersgruppe ^a	Region ^b	Geschlecht	Abstammung ^c	Anti-CD38-Klasse refraktär ^d	Doppelt refraktär ^e	Dreifach refraktär ^f	Daratumumab refraktär	Revidiertes ISS-Stadium bei Studienbeginn	Tumorlast bei Baseline	Extramedulläres Plasmazytom	Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien	Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko	Ide-Cel Dosierungsstufen ^g
Gesamtüberleben - OS														
KarMMa-3	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	n.d.
Ansprechen - ORR														
KarMMa-3	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	n.d.
Ansprechen - CR														
KarMMa-3	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	n.d.
Ansprechen – MRD-Negativität														
KarMMa-3	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	n.d.
Progressionsfreies Überleben														
KarMMa-3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Symptomatik														
KarMMa-3	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	n.d.
Gesundheitsstatus														
KarMMa-3	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	n.d.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität														
KarMMa-3	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	n.d.
Verträglichkeit - UE														

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

Endpunkt Studie	Altersgruppe ^a	Region ^b	Geschlecht	Abstammung ^c	Anti-CD38-Klasse refraktär ^d	Doppelt refraktär ^e	Dreifach refraktär ^f	Daratumumab refraktär	Revidiertes ISS-Stadium bei Studienbeginn	Tumorlast bei Baseline	Extramedulläres Plasmazytom	Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien	Zytoгенетische Anomalien mit hohem Risiko	Ide-Cel Dosierungsstufen ^g
KarMMa-3	●	○	●	●	●	○	○	○	○	●	○	●	○	n.d.
Verträglichkeit - SUE														
KarMMa-3	●	○	●	●	●	○	○	○	○	●	○	●	○	n.d.
Verträglichkeit - Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)														
KarMMa-3	●	○	●	●	●	○	○	○	○	●	○	●	○	n.d.
Verträglichkeit - UESI														
KarMMa-3	●	○	●	●	●	○	○	○	○	●	○	●	○	n.d.
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>a: (1) Alter < 65, ≥ 65 und (2) Alter 65-74, 75-84, ≥ 85</p> <p>b: Europa, Nordamerika, Japan (bei Wirksamkeitsendpunkte) bzw. Europa, Nordamerika (bei Verträglichkeit)</p> <p>c: (1) Weiß, Nicht-Weiß; und (2) Weiß, Asiatisch, Afroamerikanisch, Andere (bei Wirksamkeitsendpunkte) bzw. Weiß, Asiatisch, Afroamerikanisch (bei Verträglichkeit)</p> <p>d: Daratumumab, Isatuximab und MOR202</p> <p>e: Immunmodulator und Proteasominhibitor</p> <p>f: Immunmodulator, Proteasominhibitor und Anti-CD38-Antikörper</p> <p>g: Subgruppe nicht dargestellt, da diese für den Vergleichsarm nicht zutreffend ist.</p> <p>Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation; CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n.d. Nicht durchgeführt; ORR: Gesamtansprechrte (Overall Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p>														

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-62 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

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

Tabelle 4-62: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS für die Studie KarMMa-3 und alle Effektmodifikatoren (Teil I) – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Endpunkt ^a	Altersgruppe 1 ^b	Altersgruppe 2 ^c	Region ^d	Geschlecht	Abstammung 1 ^e	Abstammung 2 ^f
Gesamtüberleben						
OS	0,6511	0,6549	0,8290	0,4594	0,5322	0,2053
Datenschnitt: 28.04.2023 a: Angegebene Werte sind p-Werte. p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern und fett markiert (Beleg für eine Interaktion). b: Alter < 65, ≥ 65; c: Alter 65-74, 75-84, ≥ 85; d: Europa, Nordamerika, Japan; e: Weiß, Nicht-Weiß; f: Weiß, Asiatisch, Afroamerikanisch, Andere Abkürzungen: OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)						

Tabelle 4-63: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS für die Studie KarMMa-3 und alle Effektmodifikatoren (Teil II) – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Endpunkt ^a	Anti-CD38-Klasse refraktär	Doppelt refraktär ^b	Dreifach refraktär ^c	Daratumumab refraktär	Revidiertes ISS-Stadium bei Studienbeginn	Tumorlast bei Baseline	Extramedulläres Plasmazytom	Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien	Zytopenetische Anomalien mit hohem Risiko
Gesamtüberleben									
OS	0,4577	0,4125	0,5101	0,4133	0,0581	0,3022	0,1489	0,8906	0,0285*
Datenschnitt: 28.04.2023 a: Angegebene Werte sind p-Werte. p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern und fett markiert (Beleg für eine Interaktion). b: Immunmodulator und Proteasominhibitor; c: Immunmodulator, Proteasominhibitor und Anti-CD38-Antikörper Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation; ITT: Intention-to-Treat; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)									

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

Tabelle 4-64: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Ansprechen für die Studie KarMMa-3 und alle Effektmodifikatoren (Teil I) – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Endpunkt ^a	Altersgruppe 1 ^b	Altersgruppe 2 ^c	Region ^d	Geschlecht	Abstammung 1 ^e	Abstammung 2 ^f
Ansprechen						
ORR	0,7295	0,4178	0,9420	0,5277	0,3460	0,4486
CRR	0,4931	0,8904	0,7078	0,1624	0,4825	0,7523
MRD-Negativität ^g Sensitivitätslevel 10 ⁻⁴	0,8017	0,8405	0,9862	0,6794	0,9698	0,8961
MRD-Negativität ^g Sensitivitätslevel 10 ⁻⁵	0,7852	0,7192	0,6452	0,8837	0,7930	0,7332
MRD-Negativität ^g Sensitivitätslevel 10 ⁻⁶	0,8333	0,4561	0,5243	0,8365	0,8027	0,6635
Datenschnitt: 28.04.2023 a: Angegebene Werte sind p-Werte. p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern und fett markiert (Beleg für eine Interaktion). b: Alter < 65, ≥ 65; c: Alter 65-74, 75-84, ≥ 85; d: Europa, Nordamerika, Japan; e: Weiß, Nicht-Weiß; f: Weiß, Asiatisch, Afroamerikanisch, Andere g: MRD-Negativität unabhängig vom Ansprechen Abkürzungen: ORR: Gesamtansprechrage (Overall Response Rate), CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response), ITT: Intention-to-Treat; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)						

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

Tabelle 4-65: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Ansprechen für die Studie KarMMA-3 und alle Effektmodifikatoren (Teil II) – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Endpunkt ^a	Anti-CD38-Klasse refraktär	Doppelt refraktär ^b	Dreifach refraktär ^c	Daratumumab refraktär	Revidiertes ISS-Stadium bei Studienbeginn	Tumorlast bei Baseline	Extramedulläres Plasmazytom	Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien	Zytoгенetische Anomalien mit hohem Risiko
Ansprechen									
ORR	0,1754	0,0345*	0,0217*	0,3391	0,6985	0,0674	0,1181	0,3183	0,8504
CRR	0,9134	0,0463*	0,0484*	0,8521	0,7520	0,2099	0,9579	0,2236	0,6062
MRD-Negativität ^d Sensitivitätslevel 10 ⁻⁴	0,6561	0,2650	0,2833	0,7120	0,7123	0,9178	0,8530	0,9870	0,6205
MRD-Negativität ^d Sensitivitätslevel 10 ⁻⁵	0,4854	0,6472	0,6581	0,5326	0,4652	0,5786	0,8960	0,6352	0,3979
MRD-Negativität ^d Sensitivitätslevel 10 ⁻⁶	0,2721	0,7705	0,7637	0,2983	0,1716	0,6798	0,3843	0,6287	0,9658
Datenschnitt: 28.04.2023 a: Angegebene Werte sind p-Werte. p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern und fett markiert (Beleg für eine Interaktion). b: Immunmodulator und Proteasominhibitor; c: Immunmodulator, Proteasominhibitor und Anti-CD38-Antikörper d: MRD-Negativität unabhängig vom Ansprechen Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); ITT: Intention-to-Treat; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); ORR: Gesamtansprechrte (Overall Response Rate)									

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

Tabelle 4-66: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Symptomatik für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Studie KarMMa-3 und alle Effektmodifikatoren (Teil I) – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Endpunkt ^a	Altersgruppe 1 ^b	Altersgruppe 2 ^c	Region ^d	Geschlecht	Abstammung 1 ^e	Abstammung 2 ^f
EORTC QLQ-C30^g						
Fatigue	0,056	0,146	0,784	0,471	0,388	0,743
Schmerz	0,038*	0,101	0,520	0,077	0,456	0,786
Übelkeit und Erbrechen	0,126	0,330	0,469	0,923	0,981	0,986
Dyspnoe	0,427	0,473	0,053	0,557	0,804	0,651
Schlaflosigkeit	0,506	0,672	0,757	0,284	0,224	0,494
Appetitlosigkeit	0,323	0,445	0,876	0,949	0,445	0,476
Obstipation	0,397	0,719	0,768	0,556	0,262	0,503
Diarrhö	0,931	0,985	0,453	0,052	0,925	0,649
EORTC QLQ-MY20^g						
Krankheitssymptome	0,257	0,476	0,688	0,246	0,435	0,612
Nebenwirkungen	0,165	0,215	0,914	0,670	0,833	0,972
Datenschnitt: 28.04.2023 a: Angegebene Werte sind p-Werte. p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern und fett markiert (Beleg für eine Interaktion). b: Alter < 65, ≥ 65; c: Alter 65-74, 75-84, ≥ 85; d: Europa, Nordamerika, Japan; e: Weiß, Nicht-Weiß; f: Weiß, Asiatisch, Afroamerikanisch, Andere g: Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Responseschwelle 10 Punkte) gemessen anhand der Symptomskalen Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20						

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

Tabelle 4-67: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Symptomatik für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Studie KarMMa-3 und alle Effektmodifikatoren (Teil II) – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Endpunkt ^a	Anti-CD38-Klasse refraktär	Doppelt refraktär ^b	Dreifach refraktär ^c	Daratumumab refraktär	Revidiertes ISS-Stadium bei Studienbeginn	Tumorlast bei Baseline	Extramedulläres Plasmazytom	Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien	Zytoгенетische Anomalien mit hohem Risiko
EORTC QLQ-C30^d									
Fatigue	0,202	0,747	0,903	0,101	0,454	0,625	0,300	0,662	0,370
Schmerz	0,916	0,619	0,692	0,899	0,476	0,929	0,384	0,756	0,057
Übelkeit und Erbrechen	0,690	0,340	0,162	0,894	0,118	0,706	0,870	0,480	0,705
Dyspnoe	0,980	0,993	0,778	0,710	0,437	0,705	0,142	0,328	0,745
Schlaflosigkeit	0,105	0,363	0,233	0,179	0,065	0,493	0,041*	0,200	0,892
Appetitlosigkeit	0,981	0,362	0,286	0,980	0,056	0,392	0,093	0,048*	0,903
Obstipation	0,965	0,684	0,915	0,694	0,597	0,334	0,305	0,489	0,679
Diarrhö	0,258	0,069	0,061	0,321	0,149	0,792	0,853	0,207	0,767
EORTC QLQ-MY20^d									
Krankheitssymptome	0,632	0,564	0,824	0,521	0,556	0,651	0,291	0,666	0,178
Nebenwirkungen	0,852	0,390	0,599	0,743	0,949	0,108	0,015*	0,709	0,516

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

Endpunkt ^a	Anti-CD38-Klasse refraktär	Doppelt refraktär ^b	Dreifach refraktär ^c	Daratumumab refraktär	Revidiertes ISS-Stadium bei Studienbeginn	Tumorlast bei Baseline	Extramedulläres Plasmazytom	Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien	Zytopogenetische Anomalien mit hohem Risiko
<p>Datenschnitt: 28.04.2023</p> <p>a: Angegebene Werte sind p-Werte. p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern und fett markiert (Beleg für eine Interaktion).</p> <p>b: Immunmodulator und Proteasominhibitor; c: Immunmodulator, Proteasominhibitor und Anti-CD38-Antikörper</p> <p>d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Responseschwelle 10 Punkte) gemessen anhand der Symptomskalen</p> <p>Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation; ITT: Intention-to-Treat; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; ISS: Internationales Staging System</p>									

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

Tabelle 4-68: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Studie KarMMa-3 und alle Effektmodifikatoren (Teil I) – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Endpunkt ^a	Altersgruppe 1 ^b	Altersgruppe 2 ^c	Region ^d	Geschlecht	Abstammung 1 ^e	Abstammung 2 ^f
EQ-5D						
VAS (Responseschwelle 15 Punkte)	0,984	0,997	0,030*	0,968	0,784	0,474
VAS (Responseschwelle 10 Punkte)	0,721	0,480	0,030*	0,932	0,680	0,202
Datenschnitt: 28.04.2023						
a: Angegebene Werte sind p-Werte. p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern und fett markiert (Beleg für eine Interaktion).						
b: Alter < 65, ≥ 65; c: Alter 65-74, 75-84, ≥ 85; d: Europa, Nordamerika, Japan; e: Weiß, Nicht-Weiß; f: Weiß, Asiatisch, Afroamerikanisch, Andere						
Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale						

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

Tabelle 4-69: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Studie KarMMa-3 und alle Effektmodifikatoren (Teil II) – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Endpunkt ^a	Anti-CD38-Klasse refraktär	Doppelt refraktär ^b	Dreifach refraktär ^c	Daratumumab refraktär	Revidiertes ISS-Stadium bei Studienbeginn	Tumorlast bei Baseline	Extramedulläres Plasmazytom	Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien	Zytoгенetische Anomalien mit hohem Risiko
EQ-5D									
VAS (Responseschwelle = 15 Punkte)	0,570	0,664	0,377	0,648	0,958	0,999	0,097	0,495	0,115
VAS (Responseschwelle 10 Punkte)	0,653	0,864	0,756	0,820	0,846	0,348	0,994	0,084	0,037*
Datenschnitt: 28.04.2023 a: Angegebene Werte sind p-Werte. p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern und fett markiert (Beleg für eine Interaktion). b: Immunmodulator und Proteasominhibitor; c: Immunmodulator, Proteasominhibitor und Anti-CD38-Antikörper, Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation; ITT: Intention-to-Treat; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; ISS: Internationales Staging System									

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

Tabelle 4-70: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Studie KarMMa-3 und alle Effektmodifikatoren (Teil I) – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Endpunkt ^a	Altersgruppe 1 ^b	Altersgruppe 2 ^c	Region ^d	Geschlecht	Abstammung 1 ^e	Abstammung 2 ^f
EORTC QLQ-C30^g						
Allgemeiner Gesundheitszustand	0,838	0,647	0,357	0,288	0,259	0,535
Physische Funktion	0,393	0,595	0,442	0,868	0,568	0,645
Rollenfunktion	0,070	0,131	0,862	0,562	0,754	0,780
Kognitive Funktion	0,623	0,469	0,039*	0,971	0,412	0,557
Emotionale Funktion	0,079	0,115	0,400	0,995	0,164	0,380
Soziale Funktion	0,461	0,341	0,976	0,418	0,614	0,388
EORTC QLQ-MY20^g						
Zukunftsperspektiven	0,397	0,015*	0,989	0,356	0,809	0,938
Körperbild	0,522	0,810	0,123	0,571	0,137	0,364
Datenschnitt: 28.04.2023						
a: Angegebene Werte sind p-Werte. p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern und fett markiert (Beleg für eine Interaktion).						
b: Alter < 65, ≥ 65; c: Alter 65-74, 75-84, ≥ 85; d: Europa, Nordamerika, Japan; e: Weiß, Nicht-Weiß; f: Weiß, Asiatisch, Afroamerikanisch, Andere						
g: Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Responseschwelle 10 Punkte) gemessen anhand der Funktionskalen						
Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20						

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

Tabelle 4-71: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Studie KarMMa-3 und alle Effektmodifikatoren (Teil II) – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Endpunkt ^a	Anti-CD38-Klasse refraktär	Doppelt refraktär ^b	Dreifach refraktär ^c	Daratumumab refraktär	Revidiertes ISS-Stadium bei Studienbeginn	Tumorlast bei Baseline	Extramedulläres Plasmazytom	Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien	Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko
EORTC QLQ-C30^d									
Allgemeiner Gesundheitszustand	0,814	0,540	0,650	0,863	0,017*	0,941	0,664	0,392	0,179
Physische Funktion	0,630	0,778	0,995	0,739	0,656	0,904	0,589	0,097	0,007*
Rollenfunktion	0,832	0,081	0,072	0,939	0,863	0,618	0,009*	0,720	0,124
Kognitive Funktion	0,007*	0,494	0,334	0,035*	0,805	0,377	0,215	0,485	0,765
Emotionale Funktion	0,508	0,074	0,175	0,432	0,043*	0,492	0,720	0,366	0,823
Soziale Funktion	0,263	0,004*	0,002*	0,360	0,156	0,746	0,139	0,010*	0,874
EORTC QLQ-MY20^d									
Zukunftsperspektiven	0,986	0,545	0,520	0,782	0,872	0,257	0,950	0,718	0,001*
Körperbild	0,002*	0,759	0,965	0,006*	0,432	0,679	0,002*	0,228	0,514

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

Endpunkt ^a	Anti-CD38-Klasse refraktär	Doppelt refraktär ^b	Dreifach refraktär ^c	Daratumumab refraktär	Revidiertes ISS-Stadium bei Studienbeginn	Tumorlast bei Baseline	Extramedulläres Plasmazytom	Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien	Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko
<p>Datenschnitt: 28.04.2023</p> <p>a: Angegebene Werte sind p-Werte. p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern und fett markiert (Beleg für eine Interaktion).</p> <p>b: Immunmodulator und Proteasominhibitor;</p> <p>c: Immunmodulator, Proteasominhibitor und Anti-CD38-Antikörper</p> <p>d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Responseschwelle 10 Punkte) gemessen anhand der Funktionsskalen</p> <p>Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation; ITT: Intention-to-Treat; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; ISS: Internationales Staging System</p>									

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

Tabelle 4-72: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit für die Studie KarMMa-3 und alle Effektmodifikatoren (Teil I) – Behandelte Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Endpunkt ^a	Altersgruppe 1 ^b	Altersgruppe 2 ^c	Region ^d	Geschlecht	Abstammung 1 ^e	Abstammung 2 ^f
Unerwünschte Ereignisse						
Jegliche UE (unabhängig vom Schweregrad)	0,0159*	0,0390*	0,3340	0,8544	0,9940	0,8375
SUE	0,3308	0,5464	0,2650	0,6865	0,5535	0,1777
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	0,1768	0,3872	0,1086	0,3755	0,2942	0,3921
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse						
Zytokin Freisetzungssyndrom (CTCAE Grad ≥ 3)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3)	0,2063	0,3838	0,3160	0,6988	0,3187	0,5483
Makrophagen-Aktivierungssyndrom (CTCAE Grad ≥ 3)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Datenschnitt: 28.04.2023 a: Angegebene Werte sind p-Werte. p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern und fett markiert (Beleg für eine Interaktion). b: Alter < 65, ≥ 65; c: Alter 65-74, 75-84, ≥ 85; d: Europa, Nordamerika, Japan; e: Weiß, Nicht-Weiß; f: Weiß, Asiatisch, Afroamerikanisch, Andere Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n.b.: Nicht berechenbar; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis;						

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

Tabelle 4-73: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit für die Studie KarMMa-3 und alle Effektmodifikatoren (Teil II) – Behandelte Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Endpunkt ^a	Anti-CD38-Klasse refraktär	Doppelt refraktär ^b	Dreifach refraktär ^c	Daratumumab refraktär	Revidiertes ISS-Stadium bei Studienbeginn	Tumorlast bei Baseline	Extramedulläres Plasmazytom	Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien	Zyto genetische Anomalien mit hohem Risiko
Unerwünschte Ereignisse									
Jegliche UE (unabhängig vom Schweregrad)	0,6916	0,9192	0,9591	0,8245	0,3461	0,3119	0,0206*	0,6373	0,2153
SUE	0,3401	0,7714	0,7163	0,3134	0,0873	0,3127	0,1584	0,8421	0,3898
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	0,9654	0,8013	0,7496	0,8475	0,0105*	0,8683	0,9409	0,4105	0,7474
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse									
Zytokin Freisetzungssyndrom (CTCAE Grad ≥ 3)	0,9986	n.b.	n.b.	0,9985	>0,9999	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3)	0,4384	0,2386	0,1698	0,5629	0,0462*	0,9193	0,6298	0,7200	0,5400
Makrophagen-Aktivierungssyndrom (CTCAE Grad ≥ 3)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Datenschnitt: 28.04.2023									
a: Angegebene Werte sind p-Werte. p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern und fett markiert (Beleg für eine Interaktion).									
b: Immunmodulator und Proteasominhibitor; c: Immunmodulator, Proteasominhibitor und Anti-CD38-Antikörper									
Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ISS: Internationales Staging System; n.b.: Nicht berechenbar; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis									

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

Tabelle 4-74: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit nach SOC/PT für die Studie KarMMa-3 und alle Effektmodifikatoren (Teil I) – Behandelte Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Endpunkt ^a	Altersgruppe 1 ^b	Altersgruppe 2 ^c	Region ^d	Geschlecht	Abstammung 1 ^e	Abstammung 2 ^f
Verträglichkeit ^g nach SOC/PT						
Jegliche unerwünschte Ereignisse						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
SOC Gesamt	0,0285*	0,0484*	0,8184	0,0943	0,6684	0,7974
Neutropenie	0,6558	0,9058	0,4204	0,8043	0,6328	0,8155
Anämie	0,0120*	0,0418*	0,1842	0,0893	0,6141	0,1776
Erkrankungen des Immunsystems						
SOC Gesamt	0,4785	0,6633	0,4973	0,9597	0,4853	0,7004
Zytokin-Freisetzungssyndrom	0,5531	0,7222	0,4557	0,6535	0,3695	0,6511
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Obstipation	0,7420	0,9930	0,5849	0,7025	0,9683	0,9719
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Fatigue	0,1544	0,3570	0,4075	0,1675	0,9447	0,9900
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
SOC Gesamt	0,9767	0,7665	0,1816	0,7111	0,0426*	0,1799
Hypophosphatämie	0,8790	0,5350	0,6488	0,7247	0,2253	0,6068
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						
Schmerz in einer Extremität	0,9197	0,9919	0,7757	0,5050	0,9845	0,9986
Muskelspasmen	0,9089	0,9998	0,8174	0,8180	0,8670	0,7558
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
COVID-19	0,0855	0,3465	0,9954	0,2013	0,4473	0,8204

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

Endpunkt ^a	Altersgruppe 1 ^b	Altersgruppe 2 ^c	Region ^d	Geschlecht	Abstammung 1 ^e	Abstammung 2 ^f
Erkrankungen des Nervensystems						
Periphere sensorische Neuropathie	0,9542	0,8107	0,7512	0,4743	0,3558	0,4938
Tremor	n.b.	n.b.	0,9899	n.b.	>0,9999	>0,9999
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Dyspnoe	0,1069	0,2549	0,2980	0,8515	0,3518	0,5372
Psychiatrische Erkrankungen						
SOC Gesamt	0,9334	0,9946	0,3899	0,8227	0,3261	0,1756
Augenerkrankungen						
Sehen verschwommen	0,5338	n.b.	0,4256	0,7178	0,8558	0,8563
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
SOC Gesamt	0,7878	0,9346	0,7789	0,0336*	0,8105	0,8767
Erkrankungen des Immunsystems						
SOC Gesamt	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Zytokin-Freisetzungssyndrom	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
SOC Gesamt	0,7159	0,6980	0,3053	0,5282	0,5395	0,6196
Neutropenie	0,9026	0,9427	0,7649	0,5915	0,6939	0,8627
Anämie	0,1124	0,3235	0,0636	0,0795	0,6325	0,1479
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
SOC Gesamt	0,1293	0,2955	0,2101	0,8308	0,8306	0,8788
Hypophosphatämie	0,3075	0,3254	0,8095	0,9410	0,3442	0,6324

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

Endpunkt ^a	Altersgruppe 1 ^b	Altersgruppe 2 ^c	Region ^d	Geschlecht	Abstammung 1 ^e	Abstammung 2 ^f
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						
SOC Gesamt	0,3897	0,6505	0,4473	0,0984	0,7678	0,9635
Erkrankungen des Immunsystems						
Zytokin-Freisetzungssyndrom	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Datenschnitt: 18.04.2022 a: Angegebene Werte sind p-Werte. p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern und fett markiert (Beleg für eine Interaktion). b: Alter < 65, ≥ 65; c: Alter 65-74, 75-84, ≥ 85; d: Europa, Nordamerika, Japan; e: Weiß, Nicht-Weiß; f: Weiß, Asiatisch, Afroamerikanisch, Andere g: Zeit bis zum ersten Auftreten des UE. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n.b.: Nicht berechenbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)						

Tabelle 4-75: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit nach SOC/PT für die Studie KarMMa-3 und alle Effektmodifikatoren (Teil II) – Behandelte Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Endpunkt ^a	Anti-CD38-Klasse refraktär	Doppelt refraktär ^b	Dreifach refraktär ^c	Daratumumab refraktär	Revidiertes ISS-Stadium bei Studienbeginn	Tumorlast bei Baseline	Extramedulläres Plasmazytom	Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien	Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko
Verträglichkeit^d nach SOC/PT									
Jegliche unerwünschten Ereignisse									
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									

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

Endpunkt ^a	Anti-CD38-Klasse refraktär	Doppelt refraktär ^b	Dreifach refraktär ^c	Daratumumab refraktär	Revidiertes ISS-Stadium bei Studienbeginn	Tumorlast bei Baseline	Extramedulläres Plasmazytom	Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien	Zytoгенetische Anomalien mit hohem Risiko
SOC Gesamt	0,0479*	0,8643	0,9422	0,0696	0,0296*	0,9951	0,7453	0,9923	0,6488
Neutropenie	0,1396	0,7553	0,6133	0,2231	0,0314*	0,1526	0,3431	0,9558	0,6128
Anämie	0,1401	0,2166	0,1043	0,2382	0,1193	0,6176	0,8308	0,2681	0,7003
Erkrankungen des Immunsystems									
SOC Gesamt	0,7297	0,7912	0,8685	0,8926	0,0974	0,5723	0,4416	0,9375	0,2365
Zytokin-Freisetzungssyndrom	0,6298	0,8593	0,7949	0,4574	0,1832	0,6956	0,7438	0,9608	0,2402
Obstipation	0,4812	0,2841	0,2440	0,2944	0,2768	0,2678	0,3157	0,4468	0,3855
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
Fatigue	0,3160	0,6167	0,5132	0,2250	0,5861	0,7812	0,3662	0,9553	0,6431
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen									
SOC Gesamt	0,0847	0,7845	0,9762	0,0767	0,0122*	0,6671	0,2495	0,9448	0,2638
Hypophosphatämie	0,2094	0,7543	0,8324	0,2780	0,3512	0,1786	0,8266	0,9235	0,5913
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen									
Schmerz in einer Extremität	0,9864	0,6780	0,6541	0,9866	0,9863	0,4740	0,2672	0,7288	0,8117
Muskelspasmen	0,9911	0,8870	0,6400	0,9912	0,2079	0,7796	0,2568	0,9557	0,9881
Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
COVID-19	0,4761	0,7887	0,8674	0,4212	0,9998	0,6169	0,8012	0,7269	0,2785
Erkrankungen des Nervensystems									

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

Endpunkt ^a	Anti-CD38-Klasse refraktär	Doppelt refraktär ^b	Dreifach refraktär ^c	Daratumumab refraktär	Revidiertes ISS-Stadium bei Studienbeginn	Tumorlast bei Baseline	Extramedulläres Plasmazytom	Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien	Zytoгенetische Anomalien mit hohem Risiko
Periphere sensorische Neuropathie	0,9906	0,7030	0,4831	0,9907	0,7736	0,9599	0,5031	0,5220	0,9753
Tremor	0,9912	0,9908	0,9902	0,9907	0,9917	0,9910	0,9367	0,6932	n.b.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums									
Dyspnoe	0,1462	0,1470	0,1277	0,2193	0,4411	0,0676	0,2469	0,7547	0,9452
Psychiatrische Erkrankungen									
SOC Gesamt	0,2482	0,3437	0,1171	0,1819	0,2491	0,1967	0,0486*	0,5858	0,1415
Augenerkrankungen									
Sehen verschwommen	0,9892	0,3238	0,3349	0,9924	0,9894	0,3755	0,5534	0,7020	0,3419
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums									
SOC Gesamt	0,6405	0,6461	0,9280	0,4180	0,2306	0,2290	0,1492	0,4826	0,1182
Erkrankungen des Immunsystems									
SOC Gesamt	0,9985	0,9998	0,9998	0,9985	>0,9999	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Zytokin-Freisetzungssyndrom	0,9986	n.b.	n.b.	0,9986	0,9983	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)									
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
SOC Gesamt	0,1344	0,7204	0,5491	0,1986	0,0025*	0,8535	0,9580	0,9294	0,3334
Neutropenie	0,1325	0,8285	0,6748	0,2132	0,0578	0,1091	0,4093	0,8537	0,4560

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

Endpunkt ^a	Anti-CD38-Klasse refraktär	Doppelt refraktär ^b	Dreifach refraktär ^c	Daratumumab refraktär	Revidiertes ISS-Stadium bei Studienbeginn	Tumorlast bei Baseline	Extramedulläres Plasmazytom	Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien	Zytoгенische Anomalien mit hohem Risiko
Anämie	0,2112	0,1335	0,0639	0,3233	0,1306	0,7802	0,8692	0,2114	0,9461
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen									
SOC Gesamt	0,2910	0,8843	0,5997	0,3643	0,6778	0,8583	0,0650	0,5954	0,1814
Hypophosphatämie	0,3711	0,7507	0,7305	0,4192	0,5112	0,6071	0,7205	0,9652	0,6218
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen									
SOC Gesamt	0,9888	0,5045	0,4847	0,9889	0,7673	0,8837	0,8102	0,2432	0,1760
Erkrankungen des Immunsystems									
Zytokin-Freisetzungssyndrom	0,9986	n.b.	n.b.	0,9985	>0,9999	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Datenschnitt: 28.04.2023 a: Angegebene Werte sind p-Werte. p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern und fett markiert (Beleg für eine Interaktion). b: Immunmodulator und Proteasominhibitor c: Immunmodulator, Proteasominhibitor und Anti-CD38-Antikörper d: Zeit bis zum ersten Auftreten Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation; COVID-19: Coronavirus-Erkrankung 2019 (Coronavirus Disease 2019); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ISS: Internationales Staging System; n.b.: Nicht berechenbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)									

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Darstellung der Subgruppenanalysen

Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse zu allen durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie KarMMa-3 ist dem Anhang 4-G zu entnehmen. Nachstehend werden die Ergebnisse, für die ein positiver Interaktionsterm vorliegt, dargestellt. Dabei wurden p-Werte von $< 0,05$ als statistisch signifikant und somit als positive Interaktionsterme interpretiert.

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

4.3.1.3.2.1 Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben)

Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt OS für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Subgruppen-merkmal	Ide-Cel			Vergleichstherapien			Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
	Subgruppe	N ^a	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95% KI]	N ^a	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95% KI]	HR ^c [95% KI] p-Wert ^d
Gesamtüberleben								
Gesamt	254	106 (41,7)	41,36 [30,95, n.v.]	132	74 (56,1)	37,95 [23,39, n.v.]	1,012 [0,731; 1,400] 0,5287	
Zytopenetische Anomalien mit hohem Risiko								0,0285*
Ja	107	60 (56,1)	26,64 [13,86; 38,70]	61	28 (45,9)	37,95 [19,06; n.v.]	1,372 [0,876; 2,150] 0,1654	
Nein	147	46 (31,1)	n.v.	71	30 (42,3)	n.v. [23,39; n.v.]	0,662 [0,418; 1,050] 0,0778	
Datenschnitt: 28.04.2023 a: Gesamtanzahl in ITT-Population b: Kaplan-Meier Methode c: Unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell d: Unstratifizierter Log-Rank-Test. Abkürzungen: Ide-Cel: Idcabtagen vicleucel; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient:innen; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis; n.v.: Nicht verfügbar; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)								

Für das OS zeigte sich in der ITT-Population der Studie KarMMa-3 (Datenschnitt 28.04.2023) ein positiver Interaktionsterm (siehe Tabelle 4-62 und Tabelle 4-63).

Eine signifikante Interaktion zeigte sich für das Subgruppenmerkmal Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko. Hierbei zeigte sich bei den jeweiligen Subgruppen „Ja“ und „Nein“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-76).

4.3.1.3.2 Subgruppenanalyse für den Endpunkt Ansprechen

Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt ORR für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Subgruppenmerkmal Subgruppe	Ide-Cel		Vergleichstherapien		Ide-Cel vs. Vergleichstherapien			
	N ^a	Patient: innen mit Ereignis ^b n (%)	N ^a	Patient: innen mit Ereignis ^b n (%)	OR ^c [95% KI] p-Wert	RR ^c [95% KI] p-Wert	RD ^c [95% KI] p-Wert	Interaktionsterm p-Wert
Gesamtansprechen (ORR)								
Gesamt	254	181 (71,3)	132	56 (42,4)	3,445 [2,198; 5,398]	1,670 [1,352; 2,063]	28,5 [18,5; 38,5]	
Doppelt refraktär								0,0345*
Ja	169	108 (63,9)	91	29 (31,9)	3,79 [2,13; 6,77] < 0,0001	2,01 [1,45; 2,76] < 0,0001	32,04 [20,03; 44,04] < 0,0001	
Nein	85	73 (85,9)	41	27 (65,9)	3,15 [1,18; 8,45] 0,0114	1,30 [1,03; 1,65] 0,0279	20,03 [3,74; 36,32] 0,0160	
Dreifach refraktär								0,0217*
Ja	164	106 (64,6)	89	28 (31,5)	3,98 [2,22; 7,19] < 0,0001	2,05 [1,48; 2,85] < 0,0001	33,17 [21,07; 45,28] < 0,0001	
Nein	90	75 (83,3)	43	28 (65,1)	2,68 [1,06; 6,71] 0,0262	1,28 [1,01; 1,62] 0,0418	18,22 [2,02; 34,41] 0,0275	
Datenschnitt: 28.04.2023								

a: Gesamtanzahl in ITT-Population

b: Patient:innen die mindestens ein PR oder besser erreichten

c: Unstratifiziert

Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient:innen; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis;
OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrte (Overall Response Rate); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); RD: Rate Difference; RR: Risk Ratio

Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt CR für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Subgruppenmerkmal Subgruppe	Ide-Cel		Vergleichstherapien		Ide-Cel vs. Vergleichstherapien			
	N ^a	Patient:innen mit Ereignis ^b n (%)	N ^a	Patient:innen mit Ereignis ^b n (%)	OR ^c [95% KI] p-Wert	RR ^c [95% KI] p-Wert	RD ^c [95% KI] p-Wert	Interaktionsterm p-Wert
Komplettes Ansprechen								
Gesamt	254	111 (43,7)	132	7 (5,3)	15,142 [6,599; 34,745]	8,007 [3,887; 16,495]	38,0 [30,8; 45,1]	
Doppelt-refraktär								0,0463*
Ja	169	62 (36,7)	91	1 (1,1)	52,15 [8,57;2115,32] < 0,0001	33,38 [4,71; 236,82] 0,0004	35,59 [28,01; 43,16] < 0,0001	
Nein	85	49 (57,6)	41	6 (14,6)	7,94 [2,85; 25,18] < 0,0001	3,94 [1,84; 8,44] 0,0004	43,01 [27,93; 58,09] < 0,0001	
Dreifachrefraktär								0,0484*
Ja	164	61 (37,2)	89	1 (1,1)	52,12 [8,54;2115,03] < 0,0001	33,10 [4,67; 234,79] 0,0005	36,07 [28,36; 43,79] < 0,0001	
Nein	90	50 (55,6)	43	6 (14,0)	7,71 [2,81; 24,25] < 0,0001	3,98 [1,85; 8,56] 0,0004	41,60 [27,02; 56,18] < 0,0001	
Datenschnitt: 28.04.2023 a: Gesamtanzahl in ITT-Population								

b: Patient:innen die mindestens ein CR oder besser erreichten.

c: Unstratifiziert

Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient:innen; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Rate Difference; RR: Risk Ratio

Für das Ansprechen zeigten sich in der ITT-Population der Studie KarMMa-3 (Datenschnitt 28.04.2023) statistisch signifikante Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmalen für die Endpunkte ORR und CR, bei dem Endpunkt MRD-Negativität unabhängig vom Ansprechen wurden keine statistische Signifikanz beobachtet (siehe Tabelle 4-64 und Tabelle 4-65).

ORR

Eine signifikante Interaktion zeigte sich für die Subgruppenmerkmale doppelt-refraktär und dreifach-refraktär. Bei beiden Subgruppenmerkmalen zeigte sich bei den jeweiligen Subgruppen „Ja“ und „Nein“ zu allen Effektschätzern ein statistisch signifikantes Ergebnis. Die RR aller Subgruppenmerkmale zeigten einen ähnlich großen Effekt zugunsten von Ide-Cel wie die Hauptanalyse (siehe Tabelle 4-77).

CR

Eine signifikante Interaktion zeigte sich für die Subgruppenmerkmale doppelt-refraktär und dreifach-refraktär. Bei beiden Subgruppenmerkmalen zeigte sich bei den jeweiligen Subgruppen „Ja“ und „Nein“ zu allen Effektschätzern ein statistisch signifikantes Ergebnis. Das RR zur Subgruppe „Ja“ zeigte bei beiden Subgruppenmerkmalen einen deutlich größeren Effekt zugunsten von Ide-Cel im Vergleich zur Hauptanalyse (siehe Tabelle 4-78).

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

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalyse für den Endpunkt Symptomatik

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu Symptomatik für die Studie KarMMA-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Endpunkt Subgruppenmerkmal Subgruppe	Ide-Cel			Vergleichstherapien			Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
	N ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95% KI]	N ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95% KI]	HR ^c [95% KI] p-Wert	Interaktionsterm p-Wert
EORTC QLQ-C30: Schmerz^d								
Gesamt	246	142 (57,7)	4,34 [3,59; 5,33]	130	67 (51,5)	2,80 [1,88; 7,50]	0,80 [0,59; 1,07] 0,137	
Altersgruppe 1								0,038
< 65	142	87 (61,3)	4,14 [3,19; 5,36]	76	35 (46,1)	3,88 [1,71; 19,28]	1,02 [0,69; 1,52] 0,914	
≥ 65	104	55 (52,9)	4,41 [2,76; 5,92]	54	32 (59,3)	2,11 [1,02; 5,92]	0,55 [0,35; 0,87] 0,011	
EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit^d								
Gesamt	244	106 (43,4)	13,16 [8,36; 19,90]	130	55 (42,3)	7,60 [2,89; 14,05]	0,64 [0,46; 0,90] 0,010	
Extramedulläres Plasmazytom								0,041
Ja	57	24 (42,1)	9,51 [5,03; 31,94]	32	6 (18,8)	n.b. [2,24; n.b.]	0,69 [0,23; 2,04] 0,497	
Nein	186	82 (44,1)	14,87 [8,72; 19,90]	98	49 (50,0)	5,82 [2,30; 13,16]	0,54 [0,37; 0,78] 0,001	
EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit^d								
Gesamt	252	137 (54,4)	2,53 [2,27; 3,85]	131	44 (33,6)	n.v. [5,59; n.v.]	1,62 [1,14; 2,28] 0,006	

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

Endpunkt Subgruppenmerkmal Subgruppe	Ide-Cel			Vergleichstherapien			Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
	N ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95% KI]	N ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95% KI]	HR ^c [95% KI] p-Wert	Interaktionsterm p-Wert
Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien								0,048
2	77	41 (53,2)	2,76 [2,27; 18,62]	38	13 (34,2)	n.b. [2,80; n.b.]	1,27 [0,67; 2,41] 0,467	
3 oder 4	175	96 (54,9)	2,47 [2,11; 3,19]	93	31 (33,3)	n.b. [5,59; n.b.]	1,77 [1,18; 2,66] 0,006	
EORTC QLQ-MY20: Nebenwirkungen^d								
Gesamt	254	104 (40,9)	14,90 [9,21; 22,89]	132	56 (42,4)	6,94 [3,85; 18,65]	0,66 [0,47; 0,92] 0,016	
Extramedulläres Plasmazytom								0,015
Ja	61	23 (37,7)	n.b. [3,85; n.b.]	32	4 (12,5)	19,05 [n.b.; n.b.]	1,80 [0,48; 6,77] 0,386	
Nein	192	81 (42,2)	14,90 [9,21; 21,05]	100	52 (52,0)	3,95 [2,11; 7,63]	0,53 [0,37; 0,77] 0,001	
Datenschnitt: 28.04.2023 a: Gesamtanzahl in ITT-Population b: Kaplan-Meier Schätzer der medianen Zeit bis zur ersten Verschlechterung c: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p). d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Responseschwelle von 10 Punkten) Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient:innen; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis; n.b.: Nicht berechenbar; n.v.: Nicht verfügbar; PRO: Patient-Reported Outcome								

Für den Endpunkt Symptomatik, gemessen anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20, zeigten sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der ITT-Population der Studie KarMMa-3 (Datenschnitt: 28.04.2023) statistisch signifikante Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmalen (siehe Tabelle 4-66 und Tabelle 4-67).

Bei den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen zeigte sich eine signifikante Interaktion für Schmerz, Schlaflosigkeit und Appetitlosigkeit und bei den EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen bei Nebenwirkungen. Für die restlichen Symptomskalen lagen keine statistisch signifikanten Interaktionsterme vor (siehe Tabelle 4-66 und Tabelle 4-67).

EORTC QLQ-C30: Schmerz

Eine signifikante Interaktion zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe 1 (< 65 vs. ≥ 65). Für die Subgruppe, „≥ 65“ zeigt sich ein zur Hauptanalyse gleichgerichteter und statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ide-Cel. Die Subgruppe „< 65“ zeigt keine statistische Signifikanz (siehe Tabelle 4-79).

EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit

Eine signifikante Interaktion zeigte sich für das Subgruppenmerkmal EMP (Ja vs. Nein). Für beide Subgruppen zeigte sich ein zur Hauptanalyse gleichgerichteter Effekt zugunsten von Ide-Cel, wobei die Subgruppe „Nein“ statistisch signifikant ist (siehe Tabelle 4-79).

EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit

Eine signifikante Interaktion zeigte sich für das Subgruppenmerkmal Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien (2 vs. 3 oder 4). Für beide Subgruppen zeigte sich ein zur Hauptanalyse gleichgerichteter Effekt zuungunsten von Ide-Cel, wobei die Subgruppe „3 oder 4“ statistisch signifikant ist (siehe Tabelle 4-79).

EORTC QLQ-MY20: Nebenwirkungen

Eine signifikante Interaktion zeigte sich für das Subgruppenmerkmal EMP (Ja vs. Nein). Für die Subgruppe, „Nein“ zeigte sich ein zur Hauptanalyse gleichgerichteter und statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ide-Cel. Die Subgruppe „< 65“ zeigte keine statistische Signifikanz (siehe Tabelle 4-79).

In der Gesamtschau zeigten sich für die Subgruppenanalyse für den Endpunkt Symptomatik die Effektschätzer entweder gleichgerichtet zur Hauptanalyse oder ohne statistische Signifikanz.

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

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitszustand

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu Gesundheitszustand für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Endpunkt Subgruppenmerkmal Subgruppe	Ide-Cel			Vergleichstherapien			Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
	N ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95% KI]	N ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95% KI]	HR ^c [95% KI] p-Wert	Interaktionsterm p-Wert
EQ-5D VAS (Responseschwelle = 15 Punkte)								
Gesamt	251	81 (32,3)	31,94 [16,91; n.v.]	131	44 (33,6)	n.v. [8,09; n.v.]	0,74 [0,51; 1,08] 0,118	
Region								0,030
Nordamerika	143	39 (27,3)	n.b. [31,94; n.b.]	81	26 (32,1)	n.b. [3,95; n.b.]	0,54 [0,32; 0,91] 0,020	
Europa	104	38 (36,5)	20,23 [12,80.; n.b.]	45	17 (37,8)	16,25 [3,85; n.b.]	0,88 [0,49; 1,60] 0,681	
Japan	4	4 (100,0)	2,09 [1,81; 2,70]	5	1 (20,0)	n.b. [10,36; n.b.]	n.b.	
EQ-5D VAS (Responseschwelle = 10 Punkte)								
Gesamt	254	102 (40,2)	15,26 [10,79; n.v.]	131	64 (48,99)	3,65 [2,14; 9,44]	0,54 [0,39; 0,74] <0,001	
Region								0,030
Nordamerika	144	53 (36,8)	17,57 [11,58; n.b.]	81	37 (45,7)	3,52 [1,97; 9,44]	0,44 [0,28; 0,69] < 0,001	
Europa	106	45 (42,5)	13,16 [6,09; n.b.]	45	25 (55,6)	3,03 [1,32; 16,25]	0,53 [0,32; 0,89] 0,017	

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

Endpunkt Subgruppenmerkmal Subgruppe	Ide-Cel			Vergleichstherapien			Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
	N ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95% KI]	N ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95% KI]	HR ^c [95% KI] p-Wert	Interaktionsterm p-Wert
Japan	4	4 (100,0)	2,09 [1,81; 2,70]	5	2 (40,0)	13,39 [10,36; n.b.]	n.b.	
Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko								0,037
Ja	107	40 (37,4)	12,50 [3,49; n.b.]	61	27 (44,3)	5,99 [2,30; n.b.]	0,78 [0,47; 1,27] 0,319	
Nein	147	62 (42,2)	17,20 [10,79; n.b.]	70	37 (52,9)	2,57 [1,58; 7,04]	0,40 [0,26; 0,61] < 0,001	
Datenschnitt: 28.04.2023 a: Gesamtanzahl in ITT-Population b: Kaplan-Meier Schätzer der medianen Zeit bis zur ersten Verschlechterung c: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p). Abkürzungen: EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient:innen; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis; n.b.: Nicht berechenbar; n.v.: Nicht verfügbar; PRO: Patient-Reported Outcome								

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen anhand der VAS des Fragebogens EQ-5D, zeigte sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung bei einer Responseschwelle von 15 Punkten in der ITT-Population der Studie KarMMa-3 (Datenschnitt: 28.04.2023) eine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmalen.

Eine signifikante Interaktion zeigte sich für das Subgruppenmerkmal Region (Nordamerika vs. Europa vs. Japan). Für die Subgruppe „Nordamerika“ zeigte sich ein zur Hauptanalyse gleichgerichteter, statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ide-Cel. Für die Subgruppe „Europa“ zeigte sich keine statistische Signifikanz. Der Effekt für die Subgruppe „Japan“ konnte nicht berechnet werden (siehe Tabelle 4-80).

Bei einer Responseschwelle von zehn Punkten zeigte sich eine signifikante Interaktion für die Subgruppenmerkmale Region (Nordamerika vs. Europa vs. Japan) und Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko (Ja vs. Nein). Für die Subgruppen „Nordamerika“ und „Europa“ zeigt sich ein zur Hauptanalyse gleichgerichteter, statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ide-Cel. Der Effekt für die Subgruppe „Japan“ konnte nicht berechnet werden. Bei dem Subgruppenmerkmal Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko zeigte sich für alle Subgruppen ein zur Hauptanalyse gleichgerichteter Effekt zugunsten von Ide-Cel. Dieser Effekt ist für die Subgruppe „Nein“ von statistischer Signifikanz und für die Subgruppe „Ja“ ohne statistische Signifikanz (siehe Tabelle 4-80).

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

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Studie KarMMa-3 – ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Endpunkt Subgruppenmerkmal Subgruppe	Ide-Cel			Vergleichstherapien			Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
	N ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95% KI]	N ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95% KI]	HR ^c [95% KI] p-Wert	Interaktionsterm p-Wert
EORTC QLQ-C30: Allgemeiner Gesundheitszustand^d								
Gesamt	254	118 (46,5)	6,48 [3,13; 14,67]	131	60 (45,8)	4,84 [2,89; 10,36]	0,80 [0,58; 1,10] 0,172	
Revidiertes ISS-Stadium bei Studienbeginn								0,017
I oder II	200	99 (49,5)	6,05 [2,76; 13,95]	107	50 (46,7)	5,33 [2,96; 19,28]	0,87 [0,62; 1,24] 0,444	
III	31	6 (19,4)	n.b. [3,52; n.b.]	14	7 (50,0)	1,02 [0,07; 5,03]	0,12 [0,01; 1,04] 0,054	
EORTC QLQ-C30: Physische Funktion^d								
Gesamt	254	115 (45,3)	8,03 [5,36; 16,88]	132	59 (44,7)	5,56 [3,09; 11,28]	0,70 [0,50; 0,97] 0,030	
Zytogenetische Anomalie mit hohem Risiko								0,007
Ja	107	46 (43,0)	4,57 [3,13; 15,69]	61	23 (37,7)	25,10 [2,93; n.b.]	1,15 [0,70; 1,92] 0,579	
Nein	147	69 (46,9)	11,22 [5,72; n.b.]	71	36 (50,7)	3,91 [2,11; 7,63]	0,47 [0,31; 0,72] <0,001	

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

Endpunkt	Ide-Cel			Vergleichstherapien			Ide-Cel vs. Vergleichstherapien		
	Subgruppenmerkmal Subgruppe	N ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95% KI]	N ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95% KI]	HR ^c [95% KI] p-Wert	Interaktionsterm p-Wert
EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion^d									
Gesamt	247	140 (56,7)	3,29 [2,73; 4,47]	128	57 (44,5)	4,84 [2,11; 17,70]	0,99 [0,72; 1,36] 0,959		
Extramedulläres Plasmazytom									0,009
Ja	57	34 (59,6)	2,73 [2,11; 4,77]	32	5 (15,6)	n.b. [7,99, n.b.]	2,29 [0,84; 6,27] 0,106		
Nein	189	106 (56,1)	3,59 [2,76; 5,23]	96	52 (54,2)	2,63 [1,41; 5,79]	0,81 [0,58; 1,15] 0,238		
EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion^d									
Gesamt	254	109 (42,9)	13,29 [7,53; 21,81]	132	63 (47,7)	3,22 [2,14; 13,68]	0,59 [0,43; 0,81] 0,001		
Region									0,039
Nordamerika	144	55 (38,2)	19,87 [7,76; n.b.]	82	41 (50,0)	2,86 [1,51; 4,84]	0,39 [0,25; 0,60] <0,001		
Europa	106	51 (48,1)	9,11 [4,01; 16,91]	45	19 (42,2)	13,68 [2,024; n.b.]	0,96 [0,56; 1,65] 0,885		
Japan	4	3 (75,0)	8,01 [1,97; 13,82]	5	3 (60,0)	12,24 [2,11; 12,24]	1,41 [0,08; 23,57] 0,809		

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

Endpunkt Subgruppenmerkmal Subgruppe	Ide-Cel			Vergleichstherapien			Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
	N ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95% KI]	N ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95% KI]	HR ^c [95% KI] p-Wert	Interaktionsterm p-Wert
Anti-CD38-Klasse refraktär								0,007
Ja	242	102 (42,1)	13,29 [7,20; 22,34]	124	56 (45,2)	4,84 [2,60; 14,05]	0,64 [0,46; 0,89] 0,008	
Nein	12	7 (58,3)	14,47 [4,90; n.b.]	8	7 (87,5)	1,48 [0,20; 2,04]	n.b.	
Daratumumab refraktär								0,035
Ja	242	102 (42,1)	13,29 [7,20; 22,34]	123	56 (45,5)	4,84 [2,60; 14,05]	0,63 [0,45; 0,88] 0,007	
Nein	12	7 (58,3)	14,47 [4,90; n.b.]	9	7 (77,8)	1,50 [0,20; 2,99]	n.b.	
EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion^d								
Gesamt	254	85 (33,5)	31,94 [15,49; n.v.]	131	46 (35,1)	20,30 [8,52; n.v.]	0,71 [0,49; 1,03] 0,071	
Revidiertes ISS-Stadium bei Studienbeginn								0,043
I oder II	200	73 (36,5)	31,94 [14,64; n.b.]	107	39 (36,4)	25,36 [8,52; n.b.]	0,75 [0,50; 1,11] 0,150	
III	31	3 (9,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	14	5 (35,7)	20,30 [0,07; 20,30]	n.b.	

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

Endpunkt Subgruppenmerkmal Subgruppe	Ide-Cel			Vergleichstherapien			Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
	N ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95% KI]	N ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95% KI]	HR ^c [95% KI] p-Wert	Interaktionsterm p-Wert
EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion^d								
Gesamt	247	139 (56,3)	3,26 [2,70; 4,01]	129	58 (45,0)	3,49 [2,04; 17,70]	1,05 [0,77; 1,43] 0,767	
Doppelt-refraktär								0,004
Ja	166	90 (54,2)	2,73 [2,37; 3,85]	88	34 (38,6)	17,70 [2,99; n.b.]	1,41 [0,94; 2,13] 0,096	
Nein	81	49 (60,5)	4,14 [2,70; 8,52]	41	24 (58,5)	1,78 [0,46; 3,49]	0,60 [0,35; 1,01] 0,054	
Dreifach-refraktär								0,002
Ja	161	88 (54,7)	2,73 [2,17; 3,85]	86	33 (38,4)	17,70 [2,99; n.b.]	1,48 [0,98; 2,24] 0,064	
Nein	86	51 (59,3)	4,14 [2,83; 8,52]	43	25 (58,1)	1,55 [1,02; 3,49]	0,57 [0,34; 0,96] 0,034	
Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien								0,010
2	75	42 (56,0)	3,98 [2,37; 9,11]	38	21 (55,3)	2,57 [1,02; 17,70]	0,67 [0,39; 1,15] 0,148	
3 oder 4	172	97 (56,4)	3,13 [2,47; 3,88]	91	37 (40,7)	3,95 [2,73; n.b.]	1,28 [0,87; 1,88] 0,207	

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

Endpunkt Subgruppenmerkmal Subgruppe	Ide-Cel			Vergleichstherapien			Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
	N ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95% KI]	N ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95% KI]	HR ^c [95% KI] p-Wert	Interaktionsterm p-Wert
EORTC QLQ-MY20: Zukunftsperspektiven^d								
Gesamt	240	98 (40,8)	13,59 [6,05; n.v.]	128	57 (44,5)	3,22 [1,38; n.v.]	0,64 [0,46; 0,89] 0,009	
Altersgruppe 2								0,015
< 65	138	62 (44,9)	11,32 [3,65; 23,32]	74	30 (40,5)	3,03 [1,32; n.b.]	0,72 [0,46; 1,12] 0,147	
65 - 74	90	33 (36,7)	29,18 [4,77; n.b.]	45	19 (42,2)	9,93 [2,04; n.b.]	0,73 [0,41; 1,30] 0,286	
75 - 84	12	3 (25,0)	n.b. [2,57; n.b.]	9	8 (88,9)	0,95 [0,07; 2,11]	n.b.	
Zytogenetische Anomalie mit hohem Risiko								0,001
Ja	99	36 (36,4)	13,36 [3,19; n.b.]	59	35 (59,3)	1,09 [0,30; 2,11]	0,36 [0,22; 0,58] <0,001	
Nein	141	62 (44,0)	16,15 [5,33; n.b.]	69	22 (31,9)	n.b. [3,95; n.b.]	1,08 [0,66; 1,77] 0,749	
EORTC QLQ-MY20: Körperbild^d								
Gesamt	243	85 (35,0)	n.v. [12,50; n.v.]	128	50 (39,1)	10,39 [3,06; n.v.]	0,70 [0,49; 1,01] 0,055	
Anti-CD38-Klasse-refraktär								0,002
Ja	231	82 (35,5)	n.b. [8,62; n.b.]	120	43 (35,8)	n.b. [4,08; n.b.]	0,82 [0,56; 1,20] 0,307	

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

Endpunkt Subgruppenmerkmal Subgruppe	Ide-Cel			Vergleichstherapien			Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
	N ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95% KI]	N ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95% KI]	HR ^c [95% KI] p-Wert	Interaktionsterm p-Wert
Nein	12	3 (25,0)	n.b. [3,42; n.b.]	8	7 (87,5)	1,38 [0,20; 2,01]	0,23 [0,02; 2,36] 0,214	
Daratumumab-refraktär								0,006
Ja	231	82 (35,5)	n.b. [8,62; n.b.]	119	43 (36,1)	n.b. [4,08; n.b.]	0,82 [0,56; 1,19] 0,294	
Nein	12	3 (25,0)	n.b. [3,42; n.b.]	9	7 (77,8)	1,43 [0,20; 2,99]	0,23 [0,02; 2,36] 0,214	
Extramedulläres Plasmazytom								0,002
Ja	55	14 (25,5)	n.b. [18,09; n.b.]	31	12 (38,7)	3,04 [0,59; n.b.]	0,19 [0,06; 0,55] 0,003	
Nein	187	70 (37,4)	n.b. [8,03; n.b.]	97	38 (39,2)	10,89 [3,95; n.b.]	0,90 [0,60; 1,34] 0,591	
Datenschnitt: 28.04.2023 a: Gesamtanzahl in ITT-Population b: Kaplan-Meier Schätzer der medianen Zeit bis zur ersten Verschlechterung c: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Randomisierungsstrata (Alter (< 65; ≥ 65), Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien (2; 3 oder 4), Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p). d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Responseschwelle von 10 Punkten) Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System; KI: Konfidenzintervall n.b.: Nicht berechenbar; n.v.: Nicht verfügbar; PRO: Patient-Reported Outcome								

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20, zeigten sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der ITT-Population der Studie KarMMa-3 (Datenschnitt: 28.04.2023) statistisch signifikante Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmalen (siehe Tabelle 4-70 und Tabelle 4-71).

Bei den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen zeigte sich für alle Funktionsskalen eine signifikante Interaktion. Für EORTC QLQ-MY20 zeigt sich ebenfalls für beide Funktionsskalen eine signifikante Interaktion (siehe Tabelle 4-70 und Tabelle 4-71).

EORTC QLQ-C30: Allgemeiner Gesundheitszustand

Eine signifikante Interaktion zeigte sich für das Subgruppenmerkmal Revidiertes ISS-Stadium bei Studienbeginn (I oder II vs. III). Für beide Subgruppen zeigte sich ein zur Hauptanalyse gleichgerichteter Effekt zugunsten von Ide-Cel, wobei die Subgruppe „III“ statistisch signifikant ist (siehe Tabelle 4-81).

EORTC QLQ-C30: Physische Funktion

Eine signifikante Interaktion zeigte sich für das Subgruppenmerkmal Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko (Ja vs. Nein). Für die Subgruppe „Nein“ zeigte sich ein zur Hauptanalyse gleichgerichteter und statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ide-Cel. Die Subgruppe „Ja“ zeigte keine Signifikanz (siehe Tabelle 4-81).

EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion

Eine signifikante Interaktion zeigte sich für das Subgruppenmerkmal EMP (Ja vs. Nein). Die Subgruppe „Ja“ und die Subgruppe „Nein“ zeigten keine statistische Signifikanz (siehe Tabelle 4-81).

EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion

Eine signifikante Interaktion zeigte sich für die Subgruppenmerkmale Region (Nordamerika vs. Europa vs. Japan), Anti-CD38-Klasse-refraktär (Ja vs. Nein) und Daratumumab-refraktär (Ja vs. Nein). Für die Subgruppen „Nordamerika“ und „Europa“ zeigte sich ein zur Hauptanalyse gleichgerichteter Effekt zugunsten von Ide-Cel, wobei „Nordamerika“ statistisch signifikant ist. Die Subgruppe „Japan“ zeigte keine statistische Signifikanz. Bei dem Subgruppenmerkmal Anti-CD38-Klasse-refraktär zeigte sich für die Subgruppe „Ja“ ein zur Hauptanalyse gleichgerichteter, statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ide-Cel. Der Effekt für die Subgruppe „Nein“ konnte nicht berechnet werden. Bei dem Subgruppenmerkmal Daratumumab-refraktär zeigte sich ebenfalls für die Subgruppe „Ja“ ein zur Hauptanalyse gleichgerichteter, statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ide-Cel. Der Effekt für die Subgruppe „Nein“ konnte nicht berechnet werden (siehe Tabelle 4-81).

EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion

Eine signifikante Interaktion zeigte sich für das Subgruppenmerkmal Revidiertes ISS-Stadium bei Studienbeginn (I oder II vs. III). Für die Subgruppe „I oder II“ zeigte sich ein zur

Hauptanalyse gleichgerichteter Effekt zugunsten von Ide-Cel, ohne statistische Signifikanz. Der Effekt für die Subgruppe „III“ konnte nicht berechnet werden (siehe Tabelle 4-81).

EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion

Eine signifikante Interaktion zeigte sich für die Subgruppenmerkmale doppelt-refraktär (Ja vs. Nein), dreifach-refraktär (Ja vs. Nein) und Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien (2 vs. 3 oder 4). Bei dem Subgruppenmerkmal doppelt-refraktär zeigte sich für die Subgruppe „Ja“ keine statistische Signifikanz. Für die Subgruppe „Nein“ zeigte sich ebenfalls keine statistische Signifikanz. Bei dem Subgruppenmerkmal dreifach-refraktär zeigte sich für die Subgruppe „Ja“ keine statistische Signifikanz. Für die Subgruppe „Nein“ zeigte sich ein entgegengerichteter, statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ide-Cel. Bei der Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien zeigte sich für die Subgruppe „2“ und für die Subgruppe „3 vs. 4“ keine statistische Signifikanz (siehe Tabelle 4-81).

EORTC QLQ-MY20: Zukunftsperspektiven

Eine signifikante Interaktion zeigte sich für die Subgruppenmerkmale Altersgruppe 2 (< 65 vs. 65 bis 74 vs. 75 bis 84) und Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko (Ja vs. Nein). Bei Altersgruppe 2 zeigte sich für die Subgruppen „< 65“ und „65 bis 74“ jeweils keine statistische Signifikanz. Der Effekt der Subgruppe „75 bis 84“ konnte nicht berechnet werden. Bei Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko zeigte sich für die Subgruppe „Ja“ ein zur Hauptanalyse gleichgerichteter, statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ide-Cel. Die Subgruppe „Nein“ zeigte keine statistische Signifikanz (siehe Tabelle 4-81).

EORTC QLQ-MY20: Körperbild

Eine signifikante Interaktion zeigte sich für die Subgruppenmerkmale Anti-CD38-Klasse-refraktär (Ja vs. Nein), Daratumumab-refraktär (Ja vs. Nein) und EMP (Ja vs. Nein). Bei dem Subgruppenmerkmal Anti-CD38-Klasse-refraktär zeigte sich für beide Subgruppen keine statistische Signifikanz. Bei dem Subgruppenmerkmal Daratumumab-refraktär zeigte sich ebenfalls für beide Subgruppen keine statistische Signifikanz. Bei EMP zeigte sich für die Subgruppe „Ja“ ein zur Hauptanalyse gleichgerichteter, statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ide-Cel und für die Subgruppe „Nein“ keine statistische Signifikanz (siehe Tabelle 4-81).

In der Gesamtschau zeigten sich für die Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität die Effektschätzer mehrheitlich konsistent zur Hauptanalyse. Nur die Funktionsskala Soziale Funktion zeigte für das Subgruppenmerkmal dreifachrefraktär in der Ausprägung „Nein“ einen zur Hauptanalyse entgegengerichteten Effekt mit statistischer Signifikanz. Die Hauptanalyse ist ohne statistische Signifikanz.

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalyse für den Endpunkt Verträglichkeit

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu UE (unabhängig vom Schweregrad) für die Studie KarMMA-3 – Behandelte Population (Datenschnitt 28.04.2023)

UE aller Grade nach CTCAE	Ide-Cel			Vergleichstherapien			Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
	N ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95 %-KI]	N ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95 %-KI]	HR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Interaktionsterm ^e p-Wert
Altersgruppe 1								0,0159
< 65	147	147 (100,0 %)	0,26 [0,20; 0,39]	72	72 (100,0 %)	0,31 [0,26; 0,39]	1,047 [0,79; 1,39] 0,7586	
≥ 65	102	101 (99,0 %)	0,46 [0,30; 0,72]	54	54 (100,0 %)	0,26 [0,20; 0,33]	0,520 [0,37; 0,74] 0,0002	
Altersgruppe 2								0,0390
< 65	147	147 (100,0)	0,26 [0,20;0,39]	72	72 (100,0)	0,31 [0,26;0,39]	1,047 [0,786;1,393] 0,7586	
65 - 74	90	89 (98,9)	0,57 [0,30;0,79]	45	45 (100,0)	0,26 [0,23;0,36]	0,492 [0,335;0,721]0,0002	
75 - 84	12	12 (100,0)	0,23 [0,07;0,36]	9	9 (100,0)	0,20 [0,03;0,66]	0,996 [0,407;2,435] 0,9363	

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

UE aller Grade nach CTCAE	Ide-Cel			Vergleichstherapien			Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
	N ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95 %-KI]	N ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95 %-KI]	HR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Interaktionsterm ^e p-Wert
Vorliegen von EMP							0,0206	
Ja	59	59 (100,0 %)	0,30 [0,16; 0,39]	31	31 (100,0 %)	0,36 [0,23; 0,43]	1,210 [0,77; 1,89] 0,4014	
Nein	189	188 (99,5 %)	0,36 [0,26; 0,49]	95	95 (100,0 %)	0,30 [0,23; 0,33]	0,708 [0,55; 0,91] 0,0071	
Datenschnitt: 28.04.2023 a: Gesamtanzahl der behandelten Population. b: Kaplan-Meier Schätzer der medianen Zeit bis zum ersten Auftreten. c: Unstratifizierter Log-Rank-Test d: Cox-Proportional-Hazards-Modell unstratifiziert e: Cox-Proportional-Hazards-Modell, unstratifiziert, mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion Behandlung x Subgruppe Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient:innen; n: Anteil an Patient:innen; UE: Unerwünschtes Ereignis								

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

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) für die Studie KarMMa-3 - Behandelte Population (Datenschnitt 28.04.2023)

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	Ide-Cel			Vergleichstherapien			Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
	N ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95 %-KI]	N ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95 %-KI]	HR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Interaktionsterm ^e p-Wert
Revidiertes ISS-Stadium bei Studienbeginn								0,0105
I oder II	198	188 (94,9 %)	1,48 [1,35; 1,58]	105	99 (94,3 %)	1,64 [1,02; 2,46]	1,394 [1,09; 1,79] 0,0094	
III	29	27 (93,1 %)	0,69 [0,23; 1,64]	12	12 (100,0 %)	0,59 [0,10; 0,95]	0,653 [0,33; 1,31] 0,2323	
Datenschnitt: 28.04.2023 a: Gesamtanzahl der behandelten Population. b: Kaplan-Meier Schätzer der medianen Zeit bis zum ersten Auftreten. c: Unstratifizierter Log-Rank-Test d: Cox-Proportional-Hazards-Modell unstratifiziert e: Cox-Proportional-Hazards-Modell, unstratifiziert, mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion Behandlung x Subgruppe Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ISS: Internationales Staging System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient:innen; n: Anteil an Patient:innen; UE: Unerwünschtes Ereignis								

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

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC/PT für die Studie KarMMa-3 - Behandelte Population (Datenschnitt 28.04.2023)

SOC/PT	Ide-Cel			Vergleichstherapien			Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
	N ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95 %-KI]	N ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95 %-KI]	HR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Interaktionsterm ^e p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Gesamte SOC								
Altersgruppe 1								0,0285
< 65	147	131 (89,1 %)	1,25 [0,72; 1,45]	72	63 (87,5 %)	1,81 [0,95; 3,02]	1,578 [1,16; 2,14] 0,0034	
≥ 65	102	94 (92,2 %)	1,64 [1,48; 1,77]	54	48 (88,9 %)	0,95 [0,62; 1,35]	0,930 [0,65; 1,33] 0,6700	
Altersgruppe 2								0,0418
< 65	147	131 (89,1 %)	1,25 [0,72; 1,45]	72	63 (87,5 %)	1,81 [0,95; 3,02]	1,578 [1,162; 2,144] 0,0034	
65 - 74	90	84 (93,3 %)	1,68 [1,58; 1,81]	45	39 (86,7 %)	0,95 [0,59; 1,64]	1,035 [0,701; 1,527] 0,8829	
75 - 84	12	10 (83,3 %)	1,08 [0,13; 2,07]	9	9 (100,0 %)	0,72 [0,07; 1,81]	0,676 [0,273; 1,678] 0,3957	

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

SOC/PT	Ide-Cel			Vergleichstherapien			Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
	N ^a	Patient:innen mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95 %-KI]	N ^a	Patient:innen mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95 %-KI]	HR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Interaktionsterm ^e p-Wert
Anti-CD38-Klasse-refraktär								0,0479
Ja	237	213 (89,9 %)	1,48 [1,31; 1,61]	118	105 (89,0 %)	1,35 [0,95; 1,77]	1,231 [0,971; 1,561] 0,0896	
Nein	12	12 (100,0 %)	1,35 [0,07; 1,64]	8	6 (75,0 %)	9,53 [0,10; n.v.]	4,315 [1,156; 16,105] 0,0197	
Revidiertes ISS-Stadium bei Studienbeginn								0,0296
I oder II	198	177 (89,4 %)	1,46 [1,31; 1,58]	105	92 (87,6 %)	1,64 [0,95; 2,46]	1,324 [1,03; 1,71] 0,0336	
III	29	27 (93,1 %)	0,56 [0,23; 1,68]	12	11 (91,7 %)	0,41 [0,10; 0,95]	0,646 [0,31; 1,34] 0,2352	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Anämie								
Altersgruppe 1								0,0120
< 65	147	104 (70,7 %)	1,94 [1,58; 2,10]	72	39 (54,2 %)	12,25 [6,01; n.v.]	1,948 [1,34; 2,82] 0,0004	
≥ 65	102	61 (59,8 %)	2,33 [1,91; 12,06]	54	36 (66,7 %)	8,38 [4,57; 16,79]	0,945 [0,63; 1,43] 0,7733	

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

SOC/PT	Ide-Cel			Vergleichstherapien			Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
	N ^a	Patient:innen mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95 %-KI]	N ^a	Patient:innen mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95 %-KI]	HR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Interaktionsterm ^e p-Wert
Altersgruppe 2								0,0418
< 65	147	104 (70,7 %)	1,94 [1,58; 2,10]	72	39 (54,2 %)	12,25 [6,01; n.v.]	1,948 [1,343; 2,824] 0,0004	
65 - 74	90	52 (57,8 %)	2,33 [1,91; n.v.]	45	28 (62,2 %)	9,53 [5,75; 24,48]	1,012 [0,638; 1,606] 0,9768	
75 - 84	12	9 (75,0 %)	2,74 [1,05; 12,06]	9	8 (88,9 %)	2,04 [0,07; n.v.]	0,771 [0,296; 2,006] 0,5932	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Neutropenie								
Revidiertes ISS-Stadium bei Studienbeginn								0,0314
I oder II	198	155 (78,3 %)	1,87 [1,74; 1,97]	105	75 (71,4 %)	5,49 [3,45; 9,69]	1,463 [1,11; 1,94] 0,0080	
III	29	20 (69,0 %)	1,91 [1,41; 3,02]	12	9 (75,0 %)	1,02 [0,33; 7,46]	0,651 [0,29; 1,45] 0,2854	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Gesamte SOC								
Abstammung 1								0,0426
Weiß	171	128 (74,9 %)	1,91 [1,74; 2,23]	75	55 (73,3 %)	6,31 [4,07; 9,95]	1,410 [1,03; 1,94] 0,0354	

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

SOC/PT	Ide-Cel			Vergleichstherapien			Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
	N ^a	Patient:innen mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95 %-KI]	N ^a	Patient:innen mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95 %-KI]	HR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Interaktionsterm ^e p-Wert
Nicht Weiß	26	23 (88,5 %)	1,53 [1,25; 1,58]	26	20 (76,9 %)	6,28 [3,02; 12,78]	2,627 [1,40; 4,92] 0,0022	
Unbekannt oder nicht berichtet	52	18 (34,6 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	25	12 (48,0 %)	17,22 [6,28; n.v.]	0,829 [0,40; 1,73] 0,6097	
Revidiertes ISS-Stadium bei Studienbeginn								0,0122
I oder II	198	137 (69,2 %)	1,94 [1,74; 2,20]	105	69 (65,7 %)	7,59 [5,36; 16,13]	1,540 [1,15; 2,06] 0,0038	
III	29	19 (65,5 %)	2,20 [1,45; n.v.]	12	11 (91,7 %)	1,33 [0,10; 7,62]	0,591 [0,28; 1,24] 0,1612	
Psychiatrische Erkrankungen - Gesamte SOC								
Vorliegen von EMP								0,0486
Ja	59	17 (28,8 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	31	7 (22,6 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	1,329 [0,55; 3,21] 0,5249	
Nein	189	44 (23,3 %)	NA [n.v.; n.v.]	95	40 (42,1 %)	n.v. [14,98; n.v.]	0,484 [0,32; 0,74] 0,0007	

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

SOC/PT	Ide-Cel		Vergleichstherapien			Ide-Cel vs. Vergleichstherapien		
	N ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95 %-KI]	N ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95 %-KI]	HR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Interaktionsterm ^e p-Wert
<p>Datenschnitt: 28.04.2023</p> <p>a: Gesamtanzahl der behandelten Population.</p> <p>b: Kaplan-Meier Schätzer der medianen Zeit bis zum ersten Auftreten.</p> <p>c: Unstratifizierter Log-Rank-Test</p> <p>d: Cox-Proportional-Hazards-Modell unstratifiziert</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazards-Modell, unstratifiziert, mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion Behandlung x Subgruppe</p> <p>Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EMP: Extramedulläres Plasmozytom; HR: Hazard Ratio; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ISS: Internationales Staging System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient:innen; n: Anteil an Patient:innen; n.v.: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); UE: Unerwünschtes Ereignis; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)</p>								

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

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu SUE nach SOC/PT für die Studie KarMMa-3 - Behandelte Population(Datenschnitt 28.04.2023)

SOC/PT	Ide-Cel			Vergleichstherapien			Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
	N ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95 %-KI]	N ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95 %-KI]	HR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Interaktionsterm ^e p-Wert
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Gesamte SOC								
Geschlecht								0,0336
Männlich	154	7 (4,5 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	75	13 (17,3 %)	n.v. [40,05; n.v.]	0,263 [0,11; 0,66] 0,0022	
Weiblich	95	6 (6,3 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	51	1 (2,0 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	3,191 [0,38; 26,51] 0,2562	
Datenschnitt: 28.04.2023 a: Gesamtanzahl der behandelten Population. b: Kaplan-Meier Schätzer der medianen Zeit bis zum ersten Auftreten. c: Unstratifizierter Log-Rank-Test d: Cox-Proportional-Hazards-Modell unstratifiziert e: Cox-Proportional-Hazards-Modell, unstratifiziert, mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion Behandlung x Subgruppe Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient:innen; n: Anteil an Patient:innen; n.v.: Nicht verfügbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)								

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

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC/PT für die Studie KarMMa-3 - Behandelte Population (Datenschnitt 28.04.2023)

SOC/PT	Ide-Cel			Vergleichstherapien			Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
	N ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95 %-KI]	N ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95 %-KI]	HR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Interaktionsterm ^e p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Gesamte SOC								
Revidiertes ISS-Stadium bei Studienbeginn								0,0025
I oder II	198	174 (87,9 %)	1,64 [1,54; 1,81]	105	90 (85,7 %)	3,02 [1,77; 5,32]	1,543 [1,19; 2,00] 0,0012	
III	29	25 (86,2 %)	1,22 [0,49; 1,77]	12	11 (91,7 %)	0,69 [0,10; 0,95]	0,613 [0,30; 1,27] 0,1806	
Datenschnitt: 28.04.2023 a: Gesamtanzahl der behandelten Population. b: Kaplan-Meier Schätzer der medianen Zeit bis zum ersten Auftreten. c: Unstratifizierter Log-Rank-Test d: Cox-Proportional-Hazards-Modell unstratifiziert e: Cox-Proportional-Hazards-Modell, unstratifiziert, mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion Behandlung x Subgruppe Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient:innen; n: Anteil an Patient:innen; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); UE: Unerwünschtes Ereignis; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)								

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

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu UESI - Infektionen vom Grad ≥ 3 für die Studie KarMMA-3 - Behandelte Population (Datenschnitt 28.04.2023)

UESI	Ide-Cel			Vergleichstherapien			Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
	N ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95 %-KI]	N ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95 %-KI]	HR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Interaktionsterm ^e p-Wert
Revidiertes ISS-Stadium bei Studienbeginn								0,0462
I oder II	198	55 (27,8 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	105	28 (26,7 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	1,090 [0,69; 1,72] 0,7103	
III	29	6 (20,7 %)	n.v. [23,59; n.v.]	12	6 (50,0 %)	7,52 [0,62; n.v.]	0,325 [0,10; 1,01] 0,0408	
Datenschnitt: 28.04.2023 a: Gesamtanzahl der behandelten Population. b: Kaplan-Meier Schätzer der medianen Zeit bis zum ersten Auftreten. c: Unstratifizierter Log-Rank-Test d: Cox-Proportional-Hazards-Modell unstratifiziert e: Cox-Proportional-Hazards-Modell, unstratifiziert, mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion Behandlung x Subgruppe Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient:innen; n: Anteil an Patient:innen; n.v.: Nicht verfügbar; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse								

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

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu UESI - Neue bösartige Erkrankung (unabhängig vom Schweregrad) für die Studie KarMMa-3 - Behandelte Population (Datenschnitt 28.04.2023)

UESI	Ide-Cel			Vergleichstherapien			Ide-Cel vs. Vergleichstherapien	
	N ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95 %-KI]	N ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten ^b [95 %-KI]	HR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Interaktionsterm ^e p-Wert
Doppelt-refraktär (IMiD[®] und PI)								0,0463
Ja	164	8 (4,9 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	87	9 (10,3 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	0,467 [0,18; 1,21] 0,1086	
Nein	85	10 (11,8 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	39	1 (2,6 %)	n.v. [n.v.; n.v.]	4,523 [0,58; 35,36] 0,1145	
Datenschnitt: 28.04.2023 a: Gesamtanzahl der behandelten Population. b: Kaplan-Meier Schätzer der medianen Zeit bis zum ersten Auftreten. c: Unstratifizierter Log-Rank-Test d: Cox-Proportional-Hazards-Modell unstratifiziert e: Cox-Proportional-Hazards-Modell, unstratifiziert, mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion Behandlung x Subgruppe Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IMiD [®] : Immunmodulator; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient:innen; n: Anteil an Patient:innen; n.v.: Nicht verfügbar; PI: Proteasominhibitor; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse								

Für den Endpunkt Verträglichkeit zeigten sich in der behandelten Population der Studie KarMMa-3 (Datenschnitt: 28.04.2023) statistisch signifikante Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmalen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE oder schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3), sowohl gesamt, als auch nach SOC/PT, sowie zusätzlich nach SOC/PT für SUE. Für die UESI Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3) und neue bösartige Erkrankungen zeigten sich ebenfalls signifikante Interaktionsterme. Für SUE als Gesamtrate und den restlichen UESI wurden keine positiven Interaktionsterme beobachtet (siehe Tabelle 4-72 und Tabelle 4-73).

Zeit bis zum Auftreten des ersten UE (unabhängig vom Schweregrad)

Eine signifikante Interaktion zeigte sich für die Subgruppenmerkmale Altersgruppe 1 (< 65 vs. ≥ 65), Altersgruppe 2 (< 65 vs. 65 bis 74 vs. 75 bis 84), sowie EMP (Ja vs. Nein). Bei Altersgruppe 1 zeigte sich für die Subgruppe „< 65“ keine statistische Signifikanz. Für die Subgruppe „ ≥ 65 “ zeigte sich ein zur Hauptanalyse gleichgerichteter, statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ide-Cel. Bei Altersgruppe 2 zeigte sich zusätzlich für die Subgruppen „65 bis 74“ und „75 bis 84“ ein zur Hauptanalyse gleichgerichteter Effekt, dieser ist statistisch signifikant für die Subgruppe „65 bis 74“ und für die Subgruppe „75 bis 84“ ohne statistische Signifikanz. Bei EMP zeigte sich für die Subgruppe „Ja“ keine statistische Signifikanz. Für die Subgruppe „Nein“ zeigte sich ein zur Hauptanalyse gleichgerichteter, statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ide-Cel (siehe Tabelle 4-82).

Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Eine signifikante Interaktion zeigte sich für das Subgruppenmerkmal Revidiertes ISS-Stadium bei Studienbeginn (I oder II vs. III). Für die Subgruppe „I oder II“ zeigte sich ein zur Hauptanalyse gleichgerichteter, statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ide-Cel. Für die Subgruppe „III“ zeigte sich keine statistische Signifikanz (siehe Tabelle 4-83).

Zeit bis zum Auftreten des ersten UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC/PT

SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Eine signifikante Interaktion zeigte sich für die Subgruppenmerkmale Altersgruppe 1 (< 65 vs. ≥ 65), Altersgruppe 2 (< 65 vs. 65 bis 74 vs. 75 bis 84), Anti-CD-38-Klasse refraktär (Ja vs. Nein) und Revidiertes ISS-Stadium bei Studienbeginn (I oder II vs. III). Bei Altersgruppe 1 zeigte sich für die Subgruppe „< 65“ ein zur Hauptanalyse gleichgerichteter, statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ide-Cel. Für die Subgruppe „ ≥ 65 “ zeigte sich keine statistische Signifikanz. Bei Altersgruppe 2 zeigte sich zusätzlich für die Subgruppe „65 bis 74“ und für die Subgruppe „75 bis 84“ keine statistische Signifikanz. Beim Subgruppenmerkmal Anti-CD38-Klasse-refraktär zeigte sich für beide Subgruppen ein zur Hauptanalyse gleichgerichteter Effekt zuungunsten von Ide-Cel, wobei die Subgruppe „Nein“ statistisch signifikant und „Ja“ ohne statistische Signifikanz ist. Bei dem Subgruppenmerkmal Revidiertes ISS-Stadium bei Studienbeginn zeigte sich für die Subgruppe „I oder II“ ein gleichgerichteter, statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ide-Cel und für die Subgruppe „III“ keine statistische Signifikanz.

Für PT Anämie wurden für die Subgruppenmerkmale Altersgruppe 1 und Altersgruppe 2 die gleichen Effekte beobachtet wie bei SOC. Ebenfalls die gleichen Effekte zeigten sich für PT Neutropenie bei Revidiertes ISS-Stadium bei Studienbeginn (siehe Tabelle 4-84).

SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörung

Eine signifikante Interaktion zeigte sich für das Subgruppenmerkmal Abstammung I (Weiß vs Nicht Weiß vs Unbekannt) und Revidiertes ISS-Stadium bei Studienbeginn. Bei Abstammung 1 zeigte sich bei den Subgruppenmerkmalen „Weiß“ und „Nicht Weiß“ ein zur Hauptanalyse gleichgerichteter, statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ide-Cel. Das Subgruppenmerkmal „Unbekannt“ zeigt keine statistische Signifikanz. Bei dem Subgruppenmerkmal Revidiertes ISS-Stadium bei Studienbeginn zeigte sich für die Subgruppe „I oder II“ ein gleichgerichteter, statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ide-Cel und für die Subgruppe „III“ keine statistische Signifikanz (siehe Tabelle 4-84).

SOC: Psychiatrische Erkrankungen

Eine signifikante Interaktion zeigte sich für das Subgruppenmerkmal EMP (Ja vs. Nein). Für die Subgruppe „Ja“ zeigte sich keine statistische Signifikanz. Für die Subgruppe „Nein“ zeigte sich ein zur Hauptanalyse gleichgerichteter, statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ide-Cel (siehe Tabelle 4-84).

Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE nach SOC/PT

SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Eine signifikante Interaktion zeigte sich für das Subgruppenmerkmal Geschlecht (Männlich vs. Weiblich). Für die Subgruppe „Männlich“ zeigte sich ein zur Hauptanalyse gleichgerichteter, statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ide-Cel. Für die Subgruppe „Weiblich“ zeigte sich keine statistische Signifikanz (siehe Tabelle 4-85).

Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC/PT

SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Eine signifikante Interaktion zeigte sich für das Subgruppenmerkmal Revidiertes ISS-Stadium bei Studienbeginn (I oder II vs. III). Für die Subgruppe „I oder II“ zeigte sich ein zur Hauptanalyse gleichgerichteter, statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ide-Cel. Für die Subgruppe „III“ zeigte sich keine statistische Signifikanz (siehe Tabelle 4-86).

Zeit bis zum Auftreten des ersten UESI Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3)

Eine signifikante Interaktion zeigte sich für das Subgruppenmerkmal Revidiertes ISS-Stadium bei Studienbeginn (I oder II vs. III). Für die Subgruppe „I oder II“ zeigte sich keine statistische Signifikanz. Für die Subgruppe „III“ zeigte sich ein gleichgerichteter, statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ide-Cel (siehe Tabelle 4-87).

Zeit bis zum Auftreten des ersten UESI neue bösartige Erkrankung, unabhängig vom Schweregrad

Eine signifikante Interaktion zeigte sich für das Subgruppenmerkmal doppelt-refraktär (IMiD® und PI) (Ja vs. Nein). Bei der Subgruppe „Ja“ zeigte sich ein zur Hauptanalyse gleichgerichteter Effekt zugunsten von Ide-Cel und bei der Subgruppe „Nein“ keine statistische Signifikanz (siehe Tabelle 4-88).

In der Gesamtschau zeigten sich für die Subgruppenanalyse für den Endpunkt Verträglichkeit die Effektschätzer entweder gleichgerichtet zur Hauptanalyse oder ohne statistische Signifikanz.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie KarMMA-3

- Studienberichte: BMS 2023b; BMS 2023a
- Publikationen: Akhoundova Sanoyan D. 2022; Anderson, JR 2023; Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials 2018, 2019; Delforge M. 2020; Einsele H. 2019; Giralt S. 2023; Patel K. 2023; Rodriguez-Otero 2023; Tanenbaum B. 2023
- Studienregistereinträge:
 - ClinicalTrials.gov: ClinicalTrialsGOV 2022
 - EU-Clinical Trials: EU-Clinical Trials Register 2019
 - WHO-ICTRP: WHO ICTRP 2023

4.3.2 Weitere Unterlagen**4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige

Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-89: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro

Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-90: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-91: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-92: 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 4-93: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und

stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-94: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-95: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-96: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-97: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-98: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-99: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Ide-Cel ist zugelassen für die Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Ide-Cel, ausgewiesen als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (ein sogenanntes „Orphan Drug“), war bereits im Januar 2022 Gegenstand eines Bewertungsverfahrens gemäß den Maßgaben von § 12, 5. Kapitel der VerfO des G-BA für das AWG des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patient:innen, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze erfolgt eine erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Der G-BA hat mit Schreiben vom 28.11.2023 darüber informiert, dass der Umsatz mit Idecabtagen vicleucel (Abecma[®]) zu Lasten der GKV einen Betrag von 30 Millionen Euro überschritten hat. Maßgeblicher Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V war damit der 01.03.2024. Ein entsprechendes Nutzenbewertungsdossier wurde fristgerecht eingereicht.

Am 19.03.2024 erfolgte die Zulassung der Indikationserweiterung von Ide-Cel auf das neue AWG des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Der Status als Orphan Drug konnte dabei erhalten und die bedingte Zulassung in eine volle Zulassung überführt werden. Das neue AWG deckt die Patient:innenpopulation ab der vierten Therapielinie aus dem ersten Nutzenbewertungsverfahren vollständig ab. Die hierfür herangezogenen Nachweise werden im Folgenden bezüglich ihrer Aussagekraft beurteilt.

Evidenzstufe

Die Bewertung von Ide-Cel in diesem Indikationsgebiet basierte auf der Studie KarMMa-3, einer multizentrischen, randomisierten, offenen Phase III-Studie. Die Studie KarMMa-3 entspricht nach VerfO des G-BA 5. Kapitel, § 5 Abs. 6 der Evidenzstufe Ib und damit der höchsten Evidenzstufe für eine klinische Studie (G-BA 2023b). Für Ide-Cel standen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung keine weiteren RCT zur Bestärkung der Nutzenaussagen zur Verfügung.

Studienqualität

Für die Studie KarMMA-3 wurde die Randomisierung adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung erfolgte über ein IRT System nach den präspezifizierten Stratifizierungsfaktoren Alter, Anzahl vorausgegangener Therapien und dem Vorhandensein von zytogenetischen Anomalien, sodass diesbezüglich von einer Ausgewogenheit der Behandlungsarme ausgegangen werden kann. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP präspezifiziert waren oder gemäß der Verfahrensordnung des G-BA berichtet wurden. Die Studie hat ein offenes Design, was in der Indikation aufgrund der Therapiesituation und der Verschiedenartigkeit der Therapien erforderlich ist. Um möglichen Verzerrungen vorzubeugen bzw. diese zu minimieren, wurden Endpunktbewertungen und Datenauswertung grundsätzlich verblindet durchgeführt. Die Möglichkeit etwaiger Verzerrungen für subjektiv erhobene Endpunkte wird im Rahmen der endpunktspezifischen Bewertung diskutiert. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist somit als niedrig einzustufen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Validität der Endpunkte

Zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens wurden etablierte patient:innenrelevante Endpunkte herangezogen, die in der Studie KarMMA-3 nach standardisierten Kriterien erhoben und bewertet wurden. Die Patient:innenrelevanz, Validität und Operationalisierung der Endpunkte sind ausführlich in Abschnitt 4.2.5.2.2 dargestellt.

Insgesamt sind die Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens, unter Berücksichtigung der Evidenzstufe, der Anzahl der herangezogenen Studien, der Studienqualität und der Validität der Endpunkte als Hinweis einzustufen.

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.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Das AWG des zu bewertenden Arzneimittels Ide-Cel umfasst die Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (BMS 2024).

Für die Beurteilung des Zusatznutzens sowie die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ide-Cel wurde die randomisierte, kontrollierte Studie KarMMA-3 herangezogen.

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ide-Cel gegenüber den konventionellen Myelom-Therapien aus Behandlungsarm B und das abgeleitete Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene zusammengefasst.

Tabelle 4-100: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen auf Endpunktebene aus der Studie KarMMA-3

Nutzenkategorie	Ide-Cel vs. Vergleichstherapien		Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	
Endpunkt RCT			
Mortalität			
Gesamtüberleben ^a (ITT-Analyse)	HR = 1,012 [0,731; 1,400]	0,5287	nicht belegt
Gesamtüberleben (2-Stage-Weibull-Modell)	HR = 0,685 [0,446; 1,091]	0,0292	
Gesamtüberleben (RPSFT-Modell)	HR = 0,870 [0,581; 1,878]	0,2032	
Gesamtüberleben (IPCW-Methode)	HR = 0,745 [0,509; 1,215]	0,071	

Nutzenkategorie	Ide-Cel vs. Vergleichstherapien		Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	
Endpunkt RCT			
Morbidität			
Gesamtansprechrates (ORR) ^a	RR = 1,670 [1,352; 2,063]	<0,0001	erheblich
Komplettes Ansprechen ^a	RR = 8,007 [3,887; 16,495]	<0,0001	
MRD Negativität ^{a, b} Sensitivitätslevel 10 ⁻⁴	RR = 21,260 [7,024; 64,349]	<0,0001	
MRD Negativität ^{a, b} Sensitivitätslevel 10 ⁻⁵	RR = 27,782 [7,220; 106,911]	<0,0001	
MRD Negativität ^{a, b} Sensitivitätslevel 10 ⁻⁶	n.b. ^d	<0,0001	
<i>Progressionsfreies Überleben</i>			
PFS ^a	HR = 0,512 [0,404; 0,649]	<0,0001	erheblich
<i>Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Responsekriterium 10 Punkte)^a</i>			
Fatigue	HR = 0,84 [0,62; 1,14]	0,260	gering
	Hedges' g = -0,479 [-0,694; -0,265]	<0,001 ^e	
Schmerz	HR = 0,80 [0,59; 1,07]	0,137	nicht belegt
	Hedges' g = -0,403 [-0,617; -0,189]	<0,001 ^e	
Übelkeit und Erbrechen	HR = 1,86 [1,31; 2,62]	<0,001	geringerer
	Hedges' g = -0,274 [-0,487; -0,061]	0,011 ^e	
Dyspnoe	HR = 0,54 [0,39; 0,76]	<0,001	beträchtlich
	Hedges' g = -0,565 [-0,781; -0,349]	<0,001 ^e	
Schlaflosigkeit	HR = 0,64 [0,46; 0,90]	0,010	gering
	Hedges' g = -0,431 [-0,646; -0,217]	<0,001 ^e	
Appetitlosigkeit	HR = 1,62 [1,14; 2,28]	0,006	geringerer
	Hedges' g = -0,203 [-0,415; 0,010]	0,060 ^e	
Obstipation	HR = 0,80 [0,56; 1,14]	0,212	gering
	Hedges' g = -0,419 [-0,634; -0,205]	<0,001 ^e	
Diarrhö	HR = 0,88 [0,62; 1,26]	0,496	nicht belegt
	Hedges' g = -0,171 [-0,384; 0,041]	0,113 ^e	

Nutzenkategorie	Ide-Cel vs. Vergleichstherapien		Ausmaß des Zusatznutzens
Endpunkt RCT	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	
<i>Symptomatik gemäß EORTC QLQ-MY20 Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Responsekriterium 10 Punkte)^a</i>			
Krankheitssymptome	HR = 0,67 [0,49; 0,92]	0,015	gering
	Hedges' g = -0,336 [-0,550; -0,123]	0,002 ^e	
Nebenwirkungen	HR = 0,66 [0,47; 0,92]	0,016	beträchtlich
	Hedges' g = -0,711 [-0,929; -0,493]	<0,001 ^e	
<i>Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Responsekriterium 15 Punkte)^a</i>			
EQ-5D VAS	HR = 0,74 [0,51; 1,08]	0,118	gering
	Hedges' g = 0,652 [0,434; 0,870]	<0,001 ^e	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Responsekriterium 10 Punkte)^a</i>			
Allgemeiner Gesundheitszustand	HR = 0,80 [0,58; 1,10]	0,172	gering
	Hedges' g = 0,540 [0,324; 0,755]	<0,001 ^e	
Physische Funktion	HR = 0,70 [0,50; 0,97]	0,030	gering
	Hedges' g = 0,370 [0,156; 0,583]	0,001 ^e	
Rollenfunktion	HR = 0,99 [0,72; 1,36]	0,959	nicht belegt
	Hedges' g = 0,286 [0,073; 0,499]	0,008 ^e	
Kognitive Funktion	HR = 0,59 [0,43; 0,81]	0,001	beträchtlich
	Hedges' g = 0,479 [0,265; 0,694]	<0,001 ^e	
Emotionale Funktion	HR = 0,71 [0,49; 1,03]	0,071	nicht belegt
	Hedges' g = 0,367 [0,154; 0,581]	0,001 ^e	
Soziale Funktion	HR = 1,05 [0,77; 1,43]	0,767	nicht belegt
	Hedges' g = 0,393 [0,180; 0,607]	<0,001 ^e	
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20, Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Responsekriterium 10 Punkte)^a</i>			
Zukunftsperspektiven	HR = 0,64 [0,46; 0,89]	0,009	beträchtlich
	Hedges' g = 0,599 [0,382; 0,815]	<0,001 ^e	

Nutzenkategorie	Ide-Cel vs. Vergleichstherapien		Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	
Endpunkt RCT			
Körperbild	HR = 0,70 [0,49; 1,01]	0,055	nicht belegt
	Hedges' g = 0,380 [0,166; 0,593]	<0,001 ^e	
Verträglichkeit			
Jegliche UE ^c	HR = 0,80 [0,63; 1,00]	0,0470	signifikanter Vorteil, nicht bewertungsrelevant
Jegliche SUE ^c	HR = 0,94 [0,71; 1,25]	0,6830	nicht belegt
Jegliche schwere UE (CTCAE ≥ 3) ^c	HR = 1,37 [1,09; 1,73]	0,0071	geringerer
<p>a: Die Auswertung der Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogener Lebensqualität erfolgte auf Grundlage der ITT-Population der Studie KarMMa-3.</p> <p>b: MRD-Negativität unabhängig vom Ansprechen</p> <p>c: Die Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit erfolgte auf Grundlage der behandelten Population der Studie KarMMa-3.</p> <p>d: Risk Ratio nicht berechenbar, da im konventionellen Behandlungsarm B keine MRD-Negativität beobachtet wurde.</p> <p>e: Constrained Longitudinal Data Analysis</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IPCW: Inverse Probability of Treatment Weighting; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n.b.: nicht berechenbar; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival); PRO: Patient-Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RR: Relatives Risiko; RPSFT: Rank Preserving Structural Failure Time; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis;</p>			

Mortalität

In der ITT-Analyse für das OS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 1,012; 95 %-KI: [0,731; 1,400]; p = 0,5287). Bis zum Datenschnitt verstarben in der ITT-Population der Studie KarMMa-3 41,7 % der Patient:innen im Ide-Cel Behandlungsarm und 56,1 % im konventionellen Behandlungsarm. Die mediane Überlebenszeit betrug unter Ide-Cel 41,4 Monate und im konventionellen Behandlungsarm 37,9 Monate (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

In der Studie KarMMa-3 bestand für Patient:innen im konventionellen Behandlungsarm nach Auftreten einer Krankheitsprogression die Möglichkeit eines Wechsels auf eine Behandlung mit Ide-Cel. Diesen Behandlungswechsel erhielten 74 von 132 Patient:innen (56 %) und er fand im Median 8,1 Monate nach Randomisierung statt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Aufgrund dieses hohen Anteils an Behandlungswechsler:innen ist die Hauptanalyse basierend auf der ITT-Population für den Endpunkt OS zugunsten des konventionellen Behandlungsarms

verzerrt. Um den Verzerrungseffekt des möglichen Behandlungswechsels zu berücksichtigen, wurden im Studienprotokoll Sensitivitätsanalysen mittels 2-Stage-Weibull-Modell und RPSFT-Modell präspezifiziert. Darüber hinaus wurde die von der EMA im Zulassungsverfahren zusätzlich geforderte IPCW-Methode angewandt.

Über alle präspezifizierten und zusätzlichen Sensitivitätsanalysen hinweg zeigte sich nach Adjustierung für den Behandlungswechsel nach Krankheitsprogression aus dem konventionellen Behandlungsarm in den Ide-Cel Behandlungsarm ein konsistenter Trend für einen Überlebensvorteil zugunsten von Ide-Cel gegenüber dem konventionellen Behandlungsarm. Die Ergebnisse zeigten nach Adjustierung mittels 2-Stage-Weibull-Modell einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Ide-Cel (HR = 0,685; 95 %-KI: [0,446; 1,091]; $p = 0,0292$), mit einer medianen Überlebenszeit von 41,4 Monaten im Ide-Cel Behandlungsarm. Die mediane Überlebenszeit konnte für den konventionellen Behandlungsarm nicht berechnet werden. Ein statistisch nicht signifikanter Trend zugunsten von Ide-Cel, zeigte sich für die Adjustierung mittels RPSFT-Modell (HR = 0,870; 95 %-KI: [0,581; 1,878]; $p = 0,2032$) und die IPCW-Methode (HR = 0,745; 95 %-KI: [0,509; 1,215]; $p = 0,071$). Nach Adjustierung mittels RPSFT-Modell lag die mediane Überlebenszeit bei 41,4 Monaten im Ide-Cel Behandlungsarm gegenüber 27,6 Monaten im konventionellen Behandlungsarm (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

Aufgrund der Verzerrung der Ergebnisse durch die Möglichkeit eines Behandlungswechsels, kann basierend auf der ITT-Analyse keine verlässliche Aussage über den Zusatznutzen von Ide-Cel beim Gesamtüberleben getroffen werden. Die adjustierten Sensitivitätsanalysen zeigten jedoch einen über die verschiedenen Verfahren hinweg konsistenten Trend für einen Überlebensvorteil zugunsten von Ide-Cel gegenüber den Vergleichstherapien im konventionellen Behandlungsarm. Der Einfluss verzerrender Faktoren auf das OS, wie beispielsweise die Möglichkeit eines Behandlungswechsels sowie die Möglichkeit einer suboptimalen Myelom-Brückentherapie für Hochrisiko-Patient:innen im Ide-Cel Behandlungsarm, wurden bereits im Zulassungsverfahren mit der EMA diskutiert und entsprechend in der Fachinformation berücksichtigt.

Zusammenfassend wird auf Basis der KarMMa-3 Studiendaten zum OS ein Zusatznutzen als **nicht belegt** angesehen.

Morbidität

In der Studie KarMMa-3 wurde die Morbidität anhand der Endpunkte zum Ansprechen, des PFS, der Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 sowie des Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS erhoben.

Ansprechen

In der Studie KarMMa-3 zeigte sich für das Ansprechen in Form der ORR ein statistisch signifikanter Vorteil für Ide-Cel (RR = 1,670; 95 %-KI: [1,352; 2,063]; $p < 0,0001$), die ORR lag im Ide-Cel Behandlungsarm bei 71,3 % sowie bei 42,4 % im konventionellen Behandlungsarm. Für die tiefe Remission in Form der CRR stellte sich dieser statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Ide-Cel noch deutlich ausgeprägt dar (RR = 8,007;

95 %-KI: [3,887; 16,495]; $p < 0,0001$). Insgesamt zeigten 43,7 % der Patient:innen aus dem Ide-Cel Behandlungsarm und 5,3 % aus dem konventionellen Behandlungsarm mindestens ein komplettes Ansprechen. Für den Endpunkt MRD-Negativität, unabhängig vom Ansprechen zeigten sich konsistent über alle Sensitivitätslevel hinweg ebenfalls statistisch signifikante Vorteile für Ide-Cel. So erreichten bei einem Sensitivitätslevel von 10^{-5} kernhaltigen Zellen 43,7 % der ITT-Population unter Ide-Cel und 1,7 % im konventionellen Behandlungsarm eine MRD-Negativität (RR = 27,782; 95 %-KI: [7,220; 106,911]; $p < 0,0001$), bei einem Sensitivitätslevel von 10^{-4} kernhaltigen Zellen 49,6 % bzw. 2,3 % (RR = 21,260; 95 %-KI: [7,024; 64,349]; $p < 0,0001$) und bei einem Sensitivitätslevel von 10^{-6} kernhaltigen Zellen 28,0 % bzw. 0 %. Diese statistisch signifikanten Vorteile für Ide-Cel zeigten sich für den Endpunkt MRD-Negativität, für Patient:innen mit mindestens einem CR, ebenfalls konsistent über alle Sensitivitätslevel hinweg. (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.2).

Die Effektschätzer weisen für das Ansprechen, insbesondere für das CR und die MRD-Negativität somit eine Größenordnung auf, die einen erheblich positiven Effekt von Ide-Cel belegen. Das Erreichen eines Ansprechens durch die Therapie ist besonders im vorliegenden AWG bei dreifach-exponierten und therapierefraktären Patient:innen mit hohem therapeutischen Bedarf als wichtiger Therapieerfolg zu bewerten. Zusätzlich ist das Erreichen von tiefen Remissionen bei einem Großteil der therapierefraktären und bereits progredienten Patient:innen ein bedeutender Aspekt der Behandlung und kann die Symptomatik der Patient:innen entsprechend langanhaltend verbessern. Darüber hinaus ist insbesondere das Erreichen eines CR in Kombination mit einer MRD-Negativität mit einer Verbesserung der klinischen Prognose, des OS und des PFS assoziiert.

Zusammenfassend wird auf Basis der Daten zum Ansprechen basierend auf der Gesamtansprechrates, der kompletten Ansprechrates und der MRD-Negativität ein Zusatznutzen von Ide-Cel im Vergleich zum konventionellen Behandlungsarm mit **erheblichem** Ausmaß abgeleitet.

Progressionsfreies Überleben

In der Studie KarMMA-3 zeigte sich für das PFS ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil für Ide-Cel, der aufgrund der Größenordnung als erheblich eingestuft werden kann (HR = 0,512; 95 %-KI: [0,404; 0,649]; $p < 0,0001$). Das Risiko einer Krankheitsprogression oder Tod verringerte sich für die Patient:innen unter Ide-Cel somit um 48,8 %. Im Median zeigten die Patient:innen im Ide-Cel Behandlungsarm dabei ein PFS von 12,9 Monaten (95 %-KI: [11,30; 15,70]), während dieses für den konventionellen Behandlungsarm lediglich bei 4,8 Monaten (95 %-KI: [3,71; 5,91]) lag (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.3).

Diese deutliche, statistisch signifikante Verlängerung des PFS unter Ide-Cel kann bei dreifach-exponierten Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom als das Erreichen eines der wichtigsten Therapieziele bewertet werden, da dies eine klinisch relevante Verzögerung der Zeit bis zum Progress darstellt.

Zusammenfassend wird auf Basis der Daten zum PFS daher ein Zusatznutzen von Ide-Cel im Vergleich zum konventionellen Behandlungsarm mit **erheblichem** Ausmaß abgeleitet.

Symptomatik

In der Studie KarMMa-3 wurden zur Messung der Symptomatik die Symptomskalen der von den Patient:innen selbstberichteten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 verwendet. Bei beiden Fragebögen wurde das Responsekriterium von 10 Punkten als eine klinisch relevante Verschlechterung eingestuft.

Die Rücklaufquoten für beide EORTC-Fragebögen zur Messung der Symptomatik waren hinreichend hoch, sodass aussagekräftige und valide Rückschlüsse auf den Einfluss der Therapie mit Ide-Cel auf die Symptomatik der Patient:innen möglich sind (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4).

Für den EORTC QLQ-C30 zeigten die Responderanalysen der Symptomatik für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung, im Vergleich zur Baseline-Messung, einen statistisch signifikanten Vorteil für Ide-Cel für die Subskalen Dyspnoe (HR = 0,54; 95 %-KI: [0,39; 0,76]; $p < 0,001$) und Schlaflosigkeit (HR = 0,64; 95 %-KI: [0,46; 0,90]; $p = 0,010$). Dieser positive Effekt zeigte sich ebenfalls für die Subskalen Krankheitssymptome (HR = 0,67; 95 %-KI: [0,49; 0,92]; $p = 0,015$) und Nebenwirkungen (HR = 0,66; 95 %-KI: [0,47; 0,92]; $p = 0,016$) des EORTC QLQ-MY20.

Für die Subskalen Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Nebenwirkungen wird dieser statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteil für Ide-Cel durch die longitudinale Auswertung der Veränderungen im Studienverlauf mittels der Messung durch Hedges' g bestätigt (siehe Tabelle 4-1 und Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Für die Subskalen Übelkeit und Erbrechen (HR = 1,86; 95 %-KI: [1,31; 2,62]; $p = <0,001$) und Appetitlosigkeit (HR = 1,62; 95 %-KI: [1,14; 2,28]; $p = 0,006$) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Ide-Cel.

Für die weiteren Subskalen des EORTC QLQ-C30 (Fatigue, Schmerz, Obstipation, Diarrhö) zeigten sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung numerische Vorteile für Ide-Cel. Die Betrachtung der Veränderungen im Studienverlauf zeigte einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil bei den Subskalen Fatigue und Obstipation, gemessen anhand des Hedges' g. (siehe Tabelle 4-100 und Abschnitt 4.3.1.3.1.4).

In der Responderanalyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik zeigte sich somit in vier Subskalen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Krankheitssymptome und Nebenwirkungen) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ide-Cel. Bei zusätzlicher Betrachtung der mittleren Veränderung über den Studienverlauf, ergibt sich in zwei weiteren Subskalen (Fatigue und Obstipation) der EORTC-Fragebögen ein statistisch signifikanter und gemessen anhand von Hedges' g klinisch relevanter Vorteil von Ide-Cel gegenüber dem konventionellen Behandlungsarm.

Zusammenfassend wird auf Basis der Daten für die Symptomatik gemessen anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 daher ein Zusatznutzen von Ide-Cel im Vergleich zum konventionellen Behandlungsarm mit **geringem** Ausmaß abgeleitet.

Gesundheitszustand

In der Studie KarMMa-3 wurden zur Messung des Gesundheitszustandes die von den Patient:innen selbstberichtete VAS des Fragebogens EQ-5D verwendet. Für den Fragebogen wurde ein Responsekriterium von 15 Punkten als eine klinisch relevante Verschlechterung eingestuft.

Die Rücklaufquoten für beide EORTC-Fragebögen zur Messung der Symptomatik waren hinreichend hoch, sodass aussagekräftige und valide Rückschlüsse auf den Einfluss der Therapie mit Ide-Cel auf die Symptomatik der Patient:innen möglich sind (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5).

Für den EQ-5D VAS zeigte die Responderanalyse (Responsekriterium 15 Punkte) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung im Gesundheitszustand, keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 0,74; 95 %-KI: [0,51; 1,08]; $p = 0,118$). Die Sensitivitätsanalyse unter Verwendung des Responsekriteriums von 10 Punkten für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung zeigte demgegenüber einen statistisch signifikanten Vorteil für Ide-Cel (HR = 0,54; 95 %-KI: [0,39; 0,74]; $p < 0,001$). Einen signifikanten und bemessen am Hedges'g relevanten Unterschied zugunsten von Ide-Cel zeigte zudem auch die mittlere Veränderung im Studienverlauf (siehe Tabelle 4-100 und Abschnitt 4.3.1.3.1.5).

Zusammenfassend wird auf Basis der Daten für den Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS ein Zusatznutzen von Ide-Cel gegenüber dem konventionellen Behandlungsarm mit **geringem** Ausmaß abgeleitet.

In der Gesamtschau zeigte sich für die Endpunktkategorie Morbidität für die Patient:innen im Ide-Cel Behandlungsarm eine deutliche Verbesserung und somit ein patient:innenrelevanter Therapieerfolg in den Endpunkten:

- Ansprechen, basierend auf einem statistisch signifikant verbesserten Gesamtansprechen insbesondere in Form des kompletten Ansprechens sowie in tiefen Remissionen mit einer statistisch signifikanten Verbesserung der MRD-Negativität in allen Sensitivitätsleveln
- PFS, mit einem signifikant verlängerten PFS und somit einer klinisch relevanten Verzögerung der Zeit bis zur Krankheitsprogression,
- Symptomatik, in Form von statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteilen in sechs von zehn Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und -MY20,
- Gesundheitszustand, in Form eines statistisch signifikanten Vorteils in der EQ-5D VAS im Studienverlauf.

Zusammenfassend wird für die Nutzenkategorie Morbidität auf Basis der Endpunkte zum Ansprechen, des PFS, der Symptomatik gemessen anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 sowie des Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS daher ein

Zusatznutzen von Ide-Cel im Vergleich zum konventionellen Behandlungsarm mit **beträchtlichem** Ausmaß abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie KarMMa-3 wurden zur Messung der Lebensqualität die Funktionsskalen der von den Patient:innen selbstberichteten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 verwendet. Bei beiden Fragebögen wurde das Responsekriterium von 10 Punkten als eine klinisch relevante Verschlechterung eingestuft.

Die Rücklaufquoten für beide EORTC-Fragebögen zur Messung der Symptomatik waren hinreichend hoch, sodass aussagekräftige und valide Rückschlüsse auf den Einfluss der Therapie mit Ide-Cel auf die Symptomatik der Patient:innen möglich sind (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4).

Für den EORTC QLQ-C30 zeigten die Responderanalysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung im Vergleich zur Baseline-Messung einen statistisch signifikanten Vorteil für Ide-Cel für die Subskalen Physische Funktion (HR = 0,70; 95 %-KI: [0,50; 0,97]; p = 0,030) und Kognitive Funktion (HR = 0,59; 95 %-KI: [0,43; 0,81]; p = 0,001). Dieser positive Effekt zeigte sich ebenfalls für die Subskala Zukunftsperspektiven des EORTC QLQ-MY20 (HR = 0,64; 95 %-KI: [0,46; 0,89]; p = 0,009).

Für die Subskalen Kognitive Funktion und Zukunftsperspektiven wird dieser statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteil für Ide-Cel durch die longitudinale Auswertung der Veränderungen im Studienverlauf mittels der Messung durch Hedges' g bestätigt.

Für die weiteren Subskalen des EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion) sowie des EORTC QLQ-MY20 (Körperbild) zeigten sich in den Responderanalysen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Betrachtung der Veränderungen im Studienverlauf zeigte einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil bei der Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand (siehe Tabelle 4-100 und Abschnitt 4.3.1.3.1.6).

Zusammenfassend zeigte die Responderanalyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patient:innen in drei Subskalen (Physische Funktion, Kognitive Funktion und Zukunftsperspektiven) und gemessen nach Hedges' g in zusätzlich einer Subskala (Allgemeiner Gesundheitszustand) der EORTC-Fragebögen gegenüber dem konventionellen Behandlungsarm einen statistisch signifikanten Vorteil für Ide-Cel.

In der Gesamtschau wird auf Basis der Daten für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 daher ein Zusatznutzen von Ide-Cel im Vergleich zum konventionellen Behandlungsarm mit **beträchtlichem** Ausmaß abgeleitet.

Verträglichkeit

Für die Verträglichkeit zeigte sich in der Studie KarMMa-3 für jegliche unerwünschten Ereignisse (UE) aller Grade ein statistisch signifikanter Vorteil für Ide-Cel (HR = 0,80; 95 %-KI: [0,63; 1,00]; p = 0,0470).

Für jegliche schwere UE vom CTCAE Grad ≥ 3 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Ide-Cel (HR = 1,37; 95 %-KI: [1,09; 1,73]; p = 0,0071). Das erste schwere UE trat unter Ide-Cel im Median nach 1,5 Monaten und im konventionellen Behandlungsarm nach 1,4 Monaten auf, diese traten bei 94,8 % der Patient:innen unter Ide-Cel und 95,2 % im Behandlungsarm B auf.

Für jegliche SUE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 0,94; 95 %-KI: [0,71; 1,25]; p = 0,6830). Ein SUE trat unter Ide-Cel im Median nach 10,6 Monaten und im konventionellen Behandlungsarm nach 9,4 Monaten auf (siehe Tabelle 4-100 und Abschnitt 4.3.1.3.1.7).

Auf SOC/PT Ebene traten einzelne UE häufiger unter Ide-Cel (z.B. Zytokin-Freisetzungssyndrom) und andere häufiger unter im konventionellen Behandlungsarm auf. Dies ist größtenteils im Einklang mit den unterschiedlichen Wirkmechanismen der verwendeten Therapieregime und spiegelt deren spezifische Nebenwirkungsspektren, für Ide-Cel insbesondere die CAR-T-Zelltherapie spezifischen UE, wider.

Bei den schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) zeigte sich für die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ide-Cel. Demgegenüber steht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ide-Cel für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und die zugehörigen PT Neutropenie und Anämie, der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen mit der zugehörigen PT Hypophosphatämie, sowie der SOC Erkrankungen des Immunsystems mit der zugehörigen PT Zytokin-Freisetzungssyndrom (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.7).

Für SUE zeigte sich auf SOC/PT-Ebene für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ide-Cel. Demgegenüber steht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ide-Cel für die SOC Erkrankungen des Immunsystems mit der zugehörigen PT Zytokin-Freisetzungssyndrom (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.7).

Bei den präspezifizierten UESI die unter einer CAR-T-Zelltherapie zu erwarten sind, aber überwiegend gut behandelt werden können, zeigte die Neurologische Toxizität (CTCAE Grad ≥ 3) und das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CTCAE Grad ≥ 3) statistisch signifikante Unterschiede. Alle weiteren UESI, insbesondere sekundäre Primärtumore (Second Primary Malignancies, SPM), traten in beiden Behandlungsarmen in einem vergleichbar geringen Ausmaß auf (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.7).

In der Gesamtschau zeigte sich für Ide-Cel somit ein für eine CAR-T-Zelltherapie erwartbares, bekanntes und handhabbares Sicherheitsprofil, ohne neue Sicherheitssignale. Bezüglich des

Eintretens spezifischer UE zeigten sich im Vergleich Vorteile und Nachteile sowohl für Ide-Cel als auch für den konventionellen Behandlungsarm. In Bezug auf die Gesamtraten zum Auftreten eines UE ergaben sich für jegliche UE ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ide-Cel gegenüber dem konventionellen Behandlungsarm, für SUE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen und für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ide-Cel, welcher jedoch vorwiegend auf CAR-T-Zelltherapie assoziierten Nebenwirkungen beruht wie z.B. dem Zytokin-Freisetzungssyndrom.

Zusammenfassend kann die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen unter Ide-Cel und im konventionellen Behandlungsarm als grundsätzlich vergleichbar angesehen werden.

Auf Basis der Daten für die Verträglichkeit ist ein Zusatznutzen von Ide-Cel gegenüber dem konventionellen Behandlungsarm daher **nicht belegt**.

Zusammenfassend lässt sich auf Basis der vorgelegten Evidenz, in Form der randomisierten und kontrollierten Phase III-Studie KarMMa-3, ein Zusatznutzen von Ide-Cel gegenüber den Myelom-Therapien des konventionellen Behandlungsarms ableiten und quantifizieren. Für Ide-Cel zeigte sich für erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasom-inhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, gegenüber dem konventionellen Behandlungsarm in der patient:innenrelevanten Endpunktkategorie:

- **Mortalität:** kein statistisch signifikanter Unterschied in der bedingt durch den möglichen Behandlungswechsel verzerrten ITT-Analyse bzw. ein Trend für einen Überlebensvorteil zugunsten von Ide-Cel basierend auf den adjustierten Sensitivitätsanalysen, und somit ein **nicht belegter Zusatznutzen**
- **Morbidität:** eine deutliche, statistisch signifikante Verbesserung im Ansprechen, insbesondere im kompletten Ansprechen und der MRD-Negativität, ein signifikant verlängertes PFS, sowie ein statistisch signifikanter Vorteil in sechs Subskalen in der Symptomatik und im Gesundheitszustand gegenüber den konventionellen Vergleichstherapien und somit insgesamt ein **beträchtlicher Zusatznutzen** hinsichtlich der Morbidität der Patient:innen,
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität:** ein statistisch signifikanter Vorteil für Patient:innen in vier Subskalen der EORTC-Fragebögen gegenüber den konventionellen Vergleichstherapien und somit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität,
- **Verträglichkeit:** ein für eine CAR-T-Zelltherapie erwartbares und bekanntes Sicherheitsprofil mit UE, die insgesamt gut handhabbar waren. Das Auftreten jeglicher

UE war in ihrer Gesamthäufigkeit statistisch signifikant zugunsten von Ide-Cel gegenüber dem konventionellen Behandlungsarm. Das Auftreten von schweren UE war statistisch signifikant zuungunsten von Ide-Cel, vorwiegend bedingt durch CAR-T-Zelltherapie charakteristische Nebenwirkungen, wie dem CRS, bedingt war. Insgesamt zeigte sich hinsichtlich der Verträglichkeit somit ein **nicht belegter Zusatznutzen**.

In der Gesamtschau der hier dargelegten Daten aus der randomisierten und kontrollierten Phase III-Studie KarMMa-3 ergibt sich ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen** Zusatznutzen für Ide-Cel gegenüber den konventionellen Vergleichstherapien.

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 0 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 4-101: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.	beträchtlich
Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Aaronson N. K., Ahmedzai S., Bergman B. et al. 1993. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. Journal of the National Cancer Institute 85 (5), S. 365–376.
2. Agarwal A., Chow E., Bhutani M. et al. 2017. *Practical Considerations in Managing Relapsed Multiple Myeloma*. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia 17 (2), S. 69–77.
3. Akhoundova Sanoyan D., Bacher U., Kronig M.-N. et al. 2022. *Single-center experience with CAR T-cell therapy with idecabtagene vicleucel (ide-cel) for triple-class exposed relapsed/refractory multiple myeloma*. Swiss Medical Weekly 152 (265), S. 64S.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4. Anderson K. C., Kyle R. A., Rajkumar S. V. et al. 2008. *Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma*. *Leukemia* 22 (2), S. 231–239.
5. Anderson L. D., JR, Dhakal B., Jain T. et al. 2023. *CAR T-Cell therapy for Myeloma: Where are we now and what is needed to move CAR T-cells forward to earlier lines of therapy? Expert Panel Opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy*. *Transplantation and Cellular Therapy* 30 (1), S. 17–37.
6. Bravo-Pérez C., Sola M., Teruel-Montoya R. et al. 2021. *Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: Something Old, Something New*. *Cancers* 13 (17), S. 4332.
7. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2021. *Study Protocol BB2121-MM-003: A phase 3, multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of bb2121 versus standard regimens in subjects with relapsed and refractory multiple myeloma (rrmm) (KarMMA-3)*. Data on file.
8. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2023a. *Ad Hoc Report for BB2121-MM-003: A Phase 3, multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of bb2121 versus standard regimens in subjects with relapsed and refractory multiple myeloma (rrmm) (KarMMA-3)*. Data on File.
9. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2023b. *Primary Clinical Study Report for Study BB2121-MM-003: Phase 3, multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of bb2121 versus standard regimens in subjects with relapsed and refractory multiple myeloma (rrmm) (KarMMA-3)*. Data on file.
10. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2024. *Produktinformation ABECMA® 260-500 x 106 Zellen Infusionsdispersion*.
11. Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz (BMJV) 2024. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) § 2 Begriffsbestimmungen*. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/___2.html, abgerufen am: 19.01.2024.
12. Cartier S., Zhang B., Rosen V. M. et al. 2015. *Relationship between treatment effects on progression-free survival and overall survival in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of published clinical trial data*. *Oncology research and treatment* 38 (3), S. 88–94.
13. Cavo M., San-Miguel J., Usmani S. Z. et al. 2022. *Prognostic value of minimal residual disease negativity in myeloma: combined analysis of POLLUX, CASTOR, ALCYONE, and MAIA*. *Blood* 139 (6), S. 835–844.
14. Chanan-Khan A. A. und Giralt S. 2010. *Importance of achieving a complete response in multiple myeloma, and the impact of novel agents*. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28 (15), S. 2612–2624.
15. Chari A., Nair S., Lin X. et al. 2022. *Real-world treatment patterns and clinical outcomes in patients with triple-class exposed relapsed or refractory multiple myeloma in United States clinical practice: Presented at the 19th International Myeloma Society Annual*

- Meeting, Los Angeles. International Myeloma Society Annual Meeting 19th (Poster 237), S. 165–166.*
16. ClinicalTrialsGOV 2022. *Efficacy and Safety Study of bb2121 Versus Standard Regimens in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM): NCT03651128 / BB2121-MM-003 U1111-1217-9988 2018-001023-38.* Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03651128>, abgerufen am: 01.12.2023.
17. Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials 2018. *Efficacy and Safety Study of bb2121 Versus Standard Triplet Regimens in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM).* Verfügbar unter: <https://ovidsp.dc1.ovid.com/ovid-new-a/ovidweb.cgi?QS2=434f4e1a73d37e8cac529f721181381ae10fb7dcb080f31ebb923a67148d81546c280b0a6da038d47850293a757f224cefae31032eeba6b50a1fe37433e94c60fea5567664251507d5a02fe02221fb1b435cd5705b84fd9f86689f45630ed6b684a1005db4b3cc59f1d360e8a9f47b18e43bb3549941d3c929e39687fd238bd8b8f6a493d2ca9fd578b8372fa32c033a6caf852630f27b607ba39fa5afb417635aa4592ea52120bab479ca0f7d5fc2024ad482d74f49c893e84e8e28d5f31f12173993e6717c9f0f>, abgerufen am: 01.12.2023.
18. Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials 2019. *A study to compare the efficacy and safety of bb2121 to standard treatment in people who have Myeloma that is not responsive after treatment or who had Myeloma which has returned after a period of treatment.* Verfügbar unter: <https://ovidsp.dc1.ovid.com/ovid-new-a/ovidweb.cgi?QS2=434f4e1a73d37e8c7c7495eb76171ebb9c90fe0b3831ea9b659a1102eb192ea7ef25a755eb8e1c30285e7deddb903d7683d71d70a50dae1e3141bfc6e6b2dc4fb9b46238f1679be254e58b89247ee6a549e704421ab76a2bacaf744d2284e77ab7e3f199a8cfcf060e53104aa890e6ec8bace850a4e225b418cce1eef316e0a858522f2c5f7ce552ed65d033de5a61db4f6d8af9df032f776ea6f5a4bef90569682955831136e30d9c5a909d6c14e932e590d5ae81b417898f2c418ca94860051259ab55f0d83deb>, abgerufen am: 01.02.2024.
19. Cocks K. und Buchanan J. 2015. *Defining responders on the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life questionnaire (30-item core module) (QLQ-C30) subscales: Presented at 22nd Annual Conference for the International Society for Quality of Life Research. (Vancouver, Canada, 2015).* Qual Life Res 24 (1), S. 1–191.
20. Cocks K., Cohen D., Wisløff F. et al. 2007. *An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-MY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma.* European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 43 (11), S. 1670–1678.
21. Cocks K., King M. T., Velikova G. et al. 2011. *Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30.* Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 29 (1), S. 89–96.

22. Cömert M., Güneş A. E., Sahin F. et al. 2013. *Quality of life and supportive care in multiple myeloma*. Turkish journal of haematology : official journal of Turkish Society of Haematology 30 (3), S. 234–246.
23. Dabisch I., Dethling J., Dintsios C.-M. et al. 2014. *Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany*. Health economics review 4 (1), S. 2.
24. Delforge M., Baz R.C., Cavo M. et al. 2020. *KarMMa-3: A Phase 3 Study of Idecabtagene Vicleucel (ide-cel, bb2121), a BCMA-Directed CAR T Cell Therapy Vs Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma*. Blood 136 (Supplement 1), S. 24–25.
25. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) 2018. *Multipl. Myelom: Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen*. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 19.01.2024.
26. Dietzfelbinger H. und Straka C. 2017. *Kapitel: Geschichte des multiplen Myeloms, S. 1–5, in: Tumorzentrum München (Hrsg.), MANUAL Multipl. Myelom - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge, 5. Aufl. W. Zuckschwerdt Verlag, München.*
27. Dimopoulos M. A., Moreau P., Terpos E. et al. 2021. *Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up*. HemaSphere 5 (2), S. e528.
28. Dimopoulos M. A., Orłowski R. Z., Facon T. et al. 2015. *Retrospective matched-pairs analysis of bortezomib plus dexamethasone versus bortezomib monotherapy in relapsed multiple myeloma*. Haematologica 100 (1), S. 100–106.
29. Einsele H., Raab M., Kroeger N. et al. 2019. *The BCMA CAR T cell therapy idecabtagene vicleucel (ide-cel/bb2121) in relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM): outcomes from phase 1 study support the phase 3 KarMMa-3 study design to compare ide-cel versus standard triplet regimens*. Oncology research and treatment 42 (Supplement 4), S. 140–141.
30. EU-Clinical Trials Register 2019. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open Label Study to Compare the Efficacy and Safety of BB2121 Versus Standard Triplet Regimens in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (Rrmm) (2018-001023-38 / bb2121-MM-003)*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001023-38, abgerufen am: 01.02.2024.
31. European Medicines Agency (EMA) 2023. *Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products: Stand: 18. November 2023*. EMA/CHMP/205/95 Rev.6. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf, abgerufen am: 30.01.2024.

32. Félix J., Aragão F., Almeida J. M. et al. 2013. *Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma*. BMC cancer 13 (1), S. 122.
33. Food and Drug Administration (FDA) 2018. *Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics: Guidance for Industry*. December 2018. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>, abgerufen am: 19.01.2024.
34. Gandhi U. H., Cornell R. F., Lakshman A. et al. 2019. *Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy*. Leukemia 33 (9), S. 2266–2275.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Elotuzumab: Vom 1. Dezember 2016*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4073/2016-12-01_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-232_TrG.pdf, abgerufen am: 19.01.2024.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pomalidomid: Vom 17. März 2016*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3670/2016-03-17_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-193_TrG.pdf, abgerufen am: 19.01.2024.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet: Kombinationstherapie Multiples Myelom): Vom 5. Dezember 2019*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6198/2019-12-05_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-456_TrG.pdf, abgerufen am: 19.01.2024.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason): Vom 20. August 2020*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6792/2020-08-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-521_TrG.pdf, abgerufen am: 19.01.2024.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Elotuzumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason): Vom 2. April 2020*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6792/2020-04-02_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-521_TrG.pdf, abgerufen am: 19.01.2024.

ba.de/downloads/40-268-6478/2020-04-02_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-490_TrG.pdf, abgerufen am: 19.01.2024.

40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022a. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Idecabtagen vicleucel (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5470/2022-06-16_AM-RL-XII_Idecabtagen%20vicleucel_D-779_BAnz.pdf, abgerufen am: 19.01.2024.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf (Multiples Myelom, nach mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib und Dexamethason))*: Vom 15.09.2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8817/2022-09-15_AM-RL-XII_Daratumumab_D-812_TrG.pdf, abgerufen am: 10.02.2024.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023a. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-283*.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023b. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch die Beschlüsse vom 20. April 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 07.11.2023 B1 in Kraft getreten am 8. November 2023*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3280/VerfO_2023-07-20_iK_2023-11-08.pdf, abgerufen am: 19.01.2024.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. *Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung*. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#wie-soll-vor-dem-hintergrund-des-seit-veroffentlichung-des-methodenpapiers-60-am-5112020-neu-unterbreiteten-vorgehens-des-iqwig-zur-beurteilung-klinischer-relevanzschwellen-bei-komplexen-skalen-in-der-dossiererstellung-mit-der-bestimmung-von-klinischen-relevanzschwellen-bei-komplexen-skalen-umgegangen-werden>, abgerufen am: 22.01.2024.
45. Giralt S., Ailawadhi S., Arnulf B. et al. 2023. *Idecabtagene Vicleucel (ide-cel) Versus Standard Regimens in Patients With Triple-Class-Exposed (TCE) Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM): KarMMA-3, a Phase III Randomized Controlled Trial (RCT)*. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 23 (Supplement 1), S. S527-S528.
46. Goldschmidt H., Ashcroft J., Szabo Z. et al. 2019. *Navigating the treatment landscape in multiple myeloma: which combinations to use and when?* *Annals of hematology* 98 (1), S. 1–18.

47. Goldschmidt H., Raab M.-S., Neben K. et al. 2014. *Strategien beim rezidivierten/refraktären multiplen Myelom*. *Der Onkologe* 20 (3), S. 250–256.
48. Harousseau J.-L., Attal M. und Avet-Loiseau H. 2009. *The role of complete response in multiple myeloma*. *Blood* 114 (15), S. 3139–3146.
49. Harousseau J.-L., Dimopoulos M. A., Wang M. et al. 2010. *Better quality of response to lenalidomide plus dexamethasone is associated with improved clinical outcomes in patients with relapsed or refractory multiple myeloma*. *Haematologica* 95 (10), S. 1738–1744.
50. Herschbach P., Keller M., Knight L. et al. 2004. *Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire*. *British journal of cancer* 91 (3), S. 504–511.
51. Hirayama A. V., Gauthier J., Hay K. A. et al. 2018. *Factors Impacting Progression-Free Survival after CD19-Specific CAR-T Cell Therapy for Relapsed/Refractory Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma*. *Blood* 132 (Supplement 1), S. 1681.
52. Jagannath S., Lin Y., Goldschmidt H. et al. 2021. *KarMMa-RW: comparison of idecabtagene vicleucel with real-world outcomes in relapsed and refractory multiple myeloma*. *Blood cancer journal* 11 (6), S. 116.
53. Jordan K., Proskorovsky I., Lewis P. et al. 2014. *Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study*. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 22 (2), S. 417–426.
54. Kaddoura M., Binder M., Dingli D. et al. 2022. *Impact of achieving a complete response to initial therapy of multiple myeloma and predictors of subsequent outcome*. *American journal of hematology* 97 (3), S. 267–273.
55. Kumar S., Nair S., Lin X. et al. 2022. *Treatment patterns and outcomes of patients with triple-class exposed relapsed or refractory multiple myeloma: analysis of the Optum electronic health records and commercial claims database*. *International Myeloma Society Annual Meeting, Los Angeles 19th (Poster 265)*, S. 183.
56. Kumar S., Paiva B., Anderson K. C. et al. 2016. *International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma*. *The Lancet Oncology* 17 (8), S. e328-e346.
57. Kvam A. K., Fayers P. M. und Wisloff F. 2011. *Responsiveness and minimal important score differences in quality-of-life questionnaires: a comparison of the EORTC QLQ-C30 cancer-specific questionnaire to the generic utility questionnaires EQ-5D and 15D in patients with multiple myeloma*. *European journal of haematology* 87 (4), S. 330–337.
58. Kyriakou C., Murphy P., Petrucci M. T. et al. 2015. *Health-Related Quality of Life in Lenalidomide and Bortezomib Treated Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma*. *Blood* 126 (23), S. 2085.

59. Lahuerta J.-J., Paiva B., Vidriales M.-B. et al. 2017. *Depth of Response in Multiple Myeloma: A Pooled Analysis of Three PETHEMA/GEM Clinical Trials*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 35 (25), S. 2900–2910.
60. Landgren O., Devlin S., Boulad M. et al. 2016. *Role of MRD status in relation to clinical outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients: a meta-analysis*. Bone marrow transplantation 51 (12), S. 1565–1568.
61. Larocca A., Mina R., Gay F. et al. 2017. *Emerging drugs and combinations to treat multiple myeloma*. Oncotarget 8 (36), S. 60656–60672.
62. Lee D. W., Gardner R., Porter D. L. et al. 2014. *Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome*. Blood 124 (2), S. 188–195.
63. Lonial S. und Anderson K. C. 2014. *Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma*. Leukemia 28 (2), S. 258–268.
64. Mateos M.-V., Weisel K., Stefano V. de et al. 2022. *LoCoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma*. Leukemia 36 (5), S. 1371–1376.
65. Migkou M., Kastritis E., Roussou M. et al. 2011. *Short progression-free survival predicts for poor overall survival in older patients with multiple myeloma treated upfront with novel agent-based therapy*. European Journal of Haematology 87 (4), S. 323–329.
66. Mithraprabhu S., Khong T., Ramachandran M. et al. 2017. *Circulating tumour DNA analysis demonstrates spatial mutational heterogeneity that coincides with disease relapse in myeloma*. Leukemia 31 (8), S. 1695–1705.
67. Morgan G. J., Walker B. A. und Davies F. E. 2012. *The genetic architecture of multiple myeloma*. Nature reviews. Cancer 12 (5), S. 335–348.
68. Munshi N. C., Avet-Loiseau H., Anderson K. C. et al. 2020. *A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma*. Blood advances 4 (23), S. 5988–5999.
69. Munshi N. C., Avet-Loiseau H., Rawstron A. C. et al. 2017. *Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis*. JAMA oncology 3 (1), S. 28–35.
70. Niesvizky R., Richardson P. G., Rajkumar S. V. et al. 2008. *The relationship between quality of response and clinical benefit for patients treated on the bortezomib arm of the international, randomized, phase 3 APEX trial in relapsed multiple myeloma*. British journal of haematology 143 (1), S. 46–53.
71. Patel K., Rodriguez-Otero P., Manier S. et al. 2023. *Idecabtagene Vicleucel (ide-cel) Versus Standard Regimens in Patients With Triple-Class-Exposed (TCE) Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM): A KarMMa-3 Analysis in High-Risk Subgroups*. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 23 (Supplement 1), S. S497-S498.

72. Perrot A., Lauwers-Cances V., Corre J. et al. 2018. *Minimal residual disease negativity using deep sequencing is a major prognostic factor in multiple myeloma*. Blood 132 (23), S. 2456–2464.
73. Pickard A. S., Neary M. P. und Cella D. 2007. *Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer*. Health and quality of life outcomes 5 (1), S. 70.
74. Rabin R. und Charro F. de 2001. *EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group*. Annals of medicine 33 (5), S. 337–343.
75. Rodriguez-Otero P., Ailawadhi S., Arnulf B. et al. 2023. *Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma*. New England Journal of Medicine 388 (11), S. 1002–1014.
76. Schmidt U. und Jungcurt A. 2013. *Diskurs Patienten-relevanter Endpunkte: market access & health policy 06/13*. Verfügbar unter: <https://www.healthpolicy-online.de/archiv/2012-und-aelter/ma-hp-06-13/view>, abgerufen am: 19.01.2024.
77. Schwenkglens M. und Matter-Walstra K. 2016. *Is the EQ-5D suitable for use in oncology? An overview of the literature and recent developments*. Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research 16 (2), S. 207–219.
78. Stewart A. K., Rajkumar S. V., Dimopoulos M. A. et al. 2015. *Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma*. The New England journal of medicine 372 (2), S. 142–152.
79. Straka C., Oduncu F. S. und Dietzfelbinger H. 2017. *Kapitel: Therapeutisches Konzept, S. 91-93, in: Tumorzentrum München (Hrsg.) MANUAL Multiples Myelom - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge, 5. Aufl. W. Zuckschwerdt Verlag, München.*
80. Tanenbaum B., Mielt T. und Patel S.A. 2023. *The emerging therapeutic landscape of relapsed/refractory multiple myeloma*. Annals of hematology 102 (1), S. 1–11.
81. WHO ICTRP 2023. *Efficacy and Safety Study of bb2121 Versus Standard Regimens in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM): NCT03651128 / U1111-1217-9988;2018-001023-38;BB2121-MM-003*. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03651128>, abgerufen am: 01.02.2024.
82. Wong S. S.-L., Wilczynski N. L. und Haynes R. B. 2006. *Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE*. Journal of the Medical Library Association 94 (1), S. 41–47.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.02.2024	
Zeitsegment	<1974 to 2024 January 31>	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Multiple Myeloma/	100124
2	exp Plasmacytoma/	14032
3	(multiple* adj1 myelom*).mp.	109827
4	(((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*) or ((plasma cell or plasmacell) adj1 neoplasm*) or ((plasma cell or plasmacell) adj1 dyscrasia)).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	7186
5	myelomas#s.mp.	535
6	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	113
7	plasm##ytom*.mp.	16991
8	(rrMM or "r/r MM").mp.	3987
9	or/1-8	122782
10	exp "bb 2121"/	608
11	idecabtagen* vicleucel.mp.	632
12	ide-cel.mp.	243
13	abecma.mp.	88
14	(bb2121 or "bb 2121").mp.	202
15	or/10-14	687
16	random*.tw.	2028653
17	placebo*.mp.	532774
18	double-blind*.tw.	249013
19	or/16-18	2309788
20	9 and 15 and 19	34
21	remove duplicates from 20	30

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.02.2024	
Zeitsegment	<1946 to January 31, 2024>	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Multiple Myeloma/	48578
2	exp Plasmacytoma/	8909
3	(multiple* adj1 myelom*).mp.	62312
4	((((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*) or ((plasma cell or plasmacell) adj1 neoplasm*) or ((plasma cell or plasmacell) adj1 dyscrasia)).mp.	4862
5	myelomatos#s.mp.	785
6	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	235
7	plasm##ytom*.mp.	12174
8	(rrMM or "r/r MM").mp.	856
9	1 or 2 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	59829
10	idecabtagen* vicleucel.mp.	113
11	ide-cel.mp.	61
12	abecma.mp.	7
13	(bb2121 or "bb 2121").mp.	18
14	10 or 11 or 12 or 13	120
15	randomized.mp.	1054643
16	randomized controlled trial.pt.	607857
17	placebo.mp.	253353
18	15 or 16 or 17	1126318
19	9 and 14 and 18	2

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.02.2024	
Zeitsegment	<December 2023>	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Multiple Myeloma/	2794
2	exp Plasmacytoma/	147
3	(multiple* adj1 myelom*).mp.	6122
4	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*) or ((plasma cell or plasmacell) adj1 neoplasm*) or ((plasma cell or plasmacell) adj1 dyscrasia)).mp.	746
5	myelomatos#s.mp.	36
6	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	7
7	plasm##ytom*.mp.	327
8	(rrMM or "r/r MM").mp.	644
9	or/1-8	6296
10	idecabtagen* vicleucel.mp.	12
11	ide-cel.mp.	11
12	abecma.mp.	0
13	(bb2121 or "bb 2121").mp.	7
14	or/10-13	15
15	9 and 14	15
16	remove duplicates from 15	15

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	01.02.2024
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	Multiple Myeloma [condition or disease] AND Idecabtagen Vicleucel OR Ide-Cel OR bb2121 OR "bb 2121" [other terms]
Treffer	38

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	01.02.2024
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Idecabtagen Vicleucel OR Ide-Cel OR bb2121 OR "bb 2121"
Treffer	32 records for 11 trials

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU-Clinical Trials
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01.02.2024
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	"Idecabtagen Vicleucel" OR "Ide-Cel" OR "bb2121" OR "bb 2121"
Treffer	5

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

1. Richter J., Ramasamy K., Rasche L. et al. 2021. *Management of patients with difficult-to-treat multiple myeloma*. *Future Oncology* 17 (16), S. 2089–2105.
Ausschlussgrund: A5.
2. Sharma S., Wang D., Lon H.-K. et al. 2022. *A Systematic Meta-Analysis of Cytokine Release Syndrome Incidence in B-Cell Maturation Antigen-Targeting Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy and Bispecific Antibodies for Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma*. *Blood* 140 (Supplement 1), S. 10036–10038.
Ausschlussgrund: A8.
3. Timmins P. 2021. *Industry Update: The latest developments in the field of therapeutic delivery, September 2020*. *Therapeutic Delivery* 12 (1), S. 7–20.
Ausschlussgrund: A4.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

1. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study of BCMA CAR-T in Multiple Myeloma: NCT03559764 / BCMA CAR T-HNRM-01*. Allife Medical Science and Technology Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03559764>, abgerufen am: 01.02.2024.
Ausschlussgrund: A2.
2. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Clinical Research of BCMA-Targeted CAR-T in B Cell Malignancies: NCT02954445 / TMMU-BTC-009*. Southwest Hospital, China (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02954445>, abgerufen am: 01.02.2024.
Ausschlussgrund: A2.
3. ClinicalTrialsGOV 2019. *BCMA Chimeric Antigen Receptor Expressing T Cells in Multiple Myeloma: NCT03093168 / anti-BCMA CART*. The Second Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03093168>, abgerufen am: 01.02.2024.
Ausschlussgrund: A2.
4. ClinicalTrialsGOV 2019. *Study of T Cells Targeting B-Cell Maturation Antigen for Previously Treated Multiple Myeloma: NCT02215967 / 140168 14-C-0168*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02215967>, abgerufen am: 01.02.2024.
Ausschlussgrund: A5.
5. ClinicalTrialsGOV 2020. *Anti-BCMA CAR-T Cell Therapy for the R/R Multiple Myeloma: NCT04637269 / BCMA CAR-T cell*. Xinqiao Hospital of Chongqing (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04637269>, abgerufen am: 01.02.2024.
Ausschlussgrund: A2.
6. ClinicalTrialsGOV 2020. *Longterm Follow-up of Subjects Treated With bb2121: NCT02786511 / LTF-305*. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02786511>, abgerufen am: 01.02.2024.
Ausschlussgrund: A5.
7. ClinicalTrialsGOV 2021. *BCMA Chimeric Antigen Receptor Expressing T Cells Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: NCT03943472 / anti-BCMA CART*. Hrain Biotechnology Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03943472>, abgerufen am: 01.02.2024.

Ausschlussgrund: A2.

8. ClinicalTrialsGOV 2021. *Human BCMA Targeted T Cells Injection Therapy for BCMA-positive Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: NCT04003168 / HRAIN01-MM01*. Hrain Biotechnology Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter:
<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04003168>, abgerufen am: 01.02.2024.
Ausschlussgrund: A5.
9. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of T Cells Targeting CD19/BCMA (CART-19/BCMA) for High Risk Multiple Myeloma Followed With Auto-HSCT: NCT03455972 / myeloma-03*. The First Affiliated Hospital of Soochow University (Hrsg.). Verfügbar unter:
<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03455972>, abgerufen am: 01.02.2024.
Ausschlussgrund: A2.
10. ClinicalTrialsGOV 2022. *Multiparametric Cardiac MRI in Patients Under CAR T-cell Therapy: NCT05414162 / 81/22*. University Hospital, Bonn (Hrsg.). Verfügbar unter:
<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05414162>, abgerufen am: 01.02.2024.
Ausschlussgrund: A2.
11. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Dose-escalation Study to Evaluate the Safety and Clinical Activity of PBCAR269A, With or Without Nirogacestat, in Study Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: NCT04171843 / PBCAR269A-01*. Precision BioSciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:
<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04171843>, abgerufen am: 01.02.2024.
Ausschlussgrund: A2.
12. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study of Talquetamab for People With Multiple Myeloma Who Have Received BCMA CAR T-Cell Therapy: NCT06066346 / 23-072*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter:
<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06066346>, abgerufen am: 01.02.2024.
Ausschlussgrund: A2.
13. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study of Whether Ide-cel (bb2121) Can Be Made From People With Multiple Myeloma Who Have Had a Hematopoietic Cell Transplant: NCT05393804 / 22-118*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter:
<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05393804>, abgerufen am: 01.02.2024.
Ausschlussgrund: A1.
14. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study to Evaluate the Safety of bb2121 in Subjects With High Risk, Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): NCT04196491 / BB2121-MM-004 U1111-1243-5088*. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter:
<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04196491>, abgerufen am: 01.02.2024.
Ausschlussgrund: A1.
15. ClinicalTrialsGOV 2023. *An Efficacy and Safety Study of bb2121 in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and in Subjects With High-Risk Multiple Myeloma: NCT03601078 / BB2121-MM-002 U1111-1216-4209 2018-000264-28*. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03601078>, abgerufen am: 01.02.2024.
Ausschlussgrund: A5.
16. ClinicalTrialsGOV 2023. *Anti-BCMA Chimeric Antigen Receptor T Cells for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: NCT05577000 / 22702 NCI-2022-08957*. Thomas Martin,

MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05577000>, abgerufen am: 01.02.2024.

Ausschlussgrund: A2.

17. ClinicalTrialsGOV 2023. *CAR- PRISM (PRrecision Intervention Smoldering Myeloma): NCT05767359 / 22-546*. Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05767359>, abgerufen am: 01.02.2024.

Ausschlussgrund: A2.

18. ClinicalTrialsGOV 2023. *CXCR4 Modified Anti-BCMA CAR T Cells for Multiple Myeloma: NCT04727008 / MCART-001*. Sichuan University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04727008>, abgerufen am: 01.02.2024.

Ausschlussgrund: A2.

19. ClinicalTrialsGOV 2023. *Elranatamab in R/R Multiple Myeloma: NCT06138275 / 23-402*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06138275>, abgerufen am: 01.02.2024.

Ausschlussgrund: A2.

20. ClinicalTrialsGOV 2023. *Expanded Access Protocol (EAP) for Participants Receiving Idecabtagene Vicleucel That is Nonconforming for Commercial Release: NCT04771078 / BB2121-EAP-001 U1111-1263-0642*. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04771078>, abgerufen am: 01.02.2024.

Ausschlussgrund: A2.

21. ClinicalTrialsGOV 2023. *Iberdomide Versus Observation Off Therapy After Idecabtagene Vicleucel CAR-T for Multiple Myeloma: NCT06179888 / NCI-2023-10541 A062102 U10CA180821*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06179888>, abgerufen am: 01.02.2024.

Ausschlussgrund: A2.

22. ClinicalTrialsGOV 2023. *Maintenance Belantamab Mafodotin (Blenrep(r)) After B-cell Maturation Antigen-Directed Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: NCT05117008 / PRO00042276*. Medical College of Wisconsin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05117008>, abgerufen am: 01.02.2024.

Ausschlussgrund: A2.

23. ClinicalTrialsGOV 2023. *Real-World Outcomes in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients Treated, or Eligible for Treatment, With Idecabtagene Vicleucel: NCT06154902 / CA089-1041*. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06154902>, abgerufen am: 01.02.2024.

Ausschlussgrund: A5.

24. ClinicalTrialsGOV 2023. *Safety and Efficacy of ALLO-715 BCMA Allogeneic CAR T Cells in in Adults With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (UNIVERSAL): NCT04093596 / ALLO-715-101*. Allogene Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04093596>, abgerufen am: 01.02.2024.

Ausschlussgrund: A2.

25. ClinicalTrialsGOV 2023. *Safety and Efficacy of bb2121 (Ide-cel) Combinations in Multiple Myeloma: NCT04855136 / BB2121-MM-007 2020-003248-10*. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04855136>, abgerufen am:

01.02.2024.

Ausschlussgrund: A5.

26. ClinicalTrialsGOV 2023. *Safety and Efficacy of CS1 CAR-T (WS-CART-CS1) in Subjects With Multiple Myeloma: NCT06185751 / WS-CART-CS1 Ghobadi*. Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06185751>, abgerufen am: 01.02.2024.

Ausschlussgrund: A2.

27. ClinicalTrialsGOV 2023. *Study of bb2121 in Multiple Myeloma: NCT02658929 / CRB-401*. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02658929>, abgerufen am: 01.02.2024.

Ausschlussgrund: A5.

28. ClinicalTrialsGOV 2023. *Study of bb21217 in Multiple Myeloma: NCT03274219 / CRB-402*. 2seventy bio (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03274219>, abgerufen am: 01.02.2024.

Ausschlussgrund: A5.

29. ClinicalTrialsGOV 2023. *Study to Evaluate the Safety and Efficacy of KITE-585 in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: NCT03318861 / KITE-585-501*. Kite, A Gilead Company (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03318861>, abgerufen am: 01.02.2024.

Ausschlussgrund: A2.

30. ClinicalTrialsGOV 2023. *T Cells Expressing a Novel Fully-Human Anti-BCMA CAR for Treating Multiple Myeloma: NCT03602612 / 180125 18-C-0125*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03602612>, abgerufen am: 01.02.2024.

Ausschlussgrund: A2.

31. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Study to Compare the Efficacy and Safety of Idecabtagene Vicleucel With Lenalidomide Maintenance Therapy Versus Lenalidomide Maintenance Therapy Alone in Adult Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Have Suboptimal Response After Autologous Stem Cell Transplantation: NCT06045806 / CA089-1043 2022-501346-30 U1111-1280-9736*. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06045806>, abgerufen am: 01.02.2024.

Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06045806>, abgerufen am: 01.02.2024.

Ausschlussgrund: A2.

32. ClinicalTrialsGOV 2024. *BCMA-directed CAR-T Cell Therapy in Adult Patients With Multiple Myeloma: NCT04318327 / CADPT07A12101*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04318327>, abgerufen am: 01.02.2024.

Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04318327>, abgerufen am: 01.02.2024.

Ausschlussgrund: A2.

33. ClinicalTrialsGOV 2024. *BCMA-Specific CAR T-Cells Combined With a Gamma Secretase Inhibitor (JSMD194) to Treat Relapsed or Persistent Multiple Myeloma: NCT03502577 / 9952 NCI-2018-00514 RG9218033*. Fred Hutchinson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03502577>, abgerufen am: 01.02.2024.

Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03502577>, abgerufen am: 01.02.2024.

Ausschlussgrund: A1.

34. ClinicalTrialsGOV 2024. *CRISPR-Edited Allogeneic Anti-BCMA CAR-T Cell Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: NCT05722418 / CB11A*. Caribou Biosciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05722418>, abgerufen am: 01.02.2024.
Ausschlussgrund: A2.
35. ClinicalTrialsGOV 2024. *Efficacy and Safety Study of bb2121 in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: NCT03361748 / BB2121-MM-001 U1111-1202-5554 2017-002245-29*. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03361748>, abgerufen am: 01.02.2024.
Ausschlussgrund: A2.
36. ClinicalTrialsGOV 2024. *Mezigdomide (CC-92480) Post Idecabtagene Vicleucel in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma: NCT06048250 / 22143 NCI-2023-06771 P30CA033572*. City of Hope Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06048250>, abgerufen am: 01.02.2024.
Ausschlussgrund: A2.
37. ClinicalTrialsGOV 2024. *MM CAR-T to Upgrade Response BMTCTN1902: NCT05032820 / BMTCTN1902 2U10HL069294-11 5U24CA076518*. Marcelo Pasquini, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05032820>, abgerufen am: 01.02.2024.
Ausschlussgrund: A2.
38. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase 2, multicenter study to determine the efficacy and safety of bb2121 in subjects with relapsed and refractory multiple myeloma: 2017-002245-29 / BB2121-MM-001*. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002245-29, abgerufen am: 01.02.2024.
Ausschlussgrund: A5.
39. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2, Multi-cohort, Open-label, Multi-center Study to Determine the Efficacy and Safety of bb2121 in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and in Subjects With High-Risk Multi: 2018-000264-28 / bb2121-MM-002*. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000264-28, abgerufen am: 01.02.2024.
Ausschlussgrund: A5.
40. EU-Clinical Trials Register 0. *An exploratory phase 1/2 trial to determine recommended phase 2 dose (RP2D), safety and preliminary efficacy of bb2121 (ide-cel) combinations in subjects with refractory/relapsed multiple myeloma: 2020-003248-10 / bb2121-MM-007*. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003248-10, abgerufen am: 01.02.2024.
Ausschlussgrund: A5.
41. EU-Clinical Trials Register 0. *Long-Term Follow-up Protocol for Subjects Treated with Gene-Modified T cells: 2017-001465-24 / GC-LTFU-001*. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001465-24, abgerufen am: 01.02.2024.
Ausschlussgrund: A5.

42. WHO ICTRP 2020. *Longterm Follow-up of Subjects Treated With bb2121: NCT02786511 / LTF-305*. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter:
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02786511>, abgerufen am: 01.02.2024.
Ausschlussgrund: A5.
43. WHO ICTRP 2023. *A Study of Whether Ide-cel (bb2121) Can Be Made From People With Multiple Myeloma Who Have Had a Hematopoietic Cell Transplant: NCT05393804 / 22-118*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter:
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05393804>, abgerufen am: 01.02.2024.
Ausschlussgrund: A1.
44. WHO ICTRP 2023. *A Study to Evaluate the Safety of bb2121 in Subjects With High Risk, Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): NCT04196491 / U1111-1243-5088;BB2121-MM-004*. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter:
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04196491>, abgerufen am: 01.02.2024.
Ausschlussgrund: A1.
45. WHO ICTRP 2023. *An Efficacy and Safety Study of bb2121 in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and in Subjects With High-Risk Multiple Myeloma: NCT03601078 / U1111-1216-4209;2018-000264-28;BB2121-MM-002*. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03601078>, abgerufen am: 01.02.2024.
Ausschlussgrund: A5.
46. WHO ICTRP 2023. *Efficacy and Safety Study of bb2121 in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: NCT03361748 / U1111-1202-5554;2017-002245-29;BB2121-MM-001*. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter:
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03361748>, abgerufen am: 01.02.2024.
Ausschlussgrund: A5.
47. WHO ICTRP 2023. *Expanded Access Protocol (EAP) for Participants Receiving Idecabtagene Vicleucel That is Nonconforming for Commercial Release: NCT04771078 / U1111-1263-0642;BB2121-EAP-001*. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter:
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04771078>, abgerufen am: 01.02.2024.
Ausschlussgrund: A2.
48. WHO ICTRP 2023. *EXPANDED ACCESS PROTOCOL (EAP) FOR SUBJECTS RECEIVING IDECABTAGENE VICLEUCEL THAT IS NONCONFORMING FOR COMMERCIAL RELEASE: JPRN-jRCT2053220006 / NCT04771078*. Hayakawa Jin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2053220006>, abgerufen am: 01.02.2024.
Ausschlussgrund: A2.
49. WHO ICTRP 2023. *Safety and Efficacy of bb2121 (Ide-cel) Combinations in Multiple Myeloma: NCT04855136 / 2020-003248-10;BB2121-MM-007*. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04855136>, abgerufen am: 01.02.2024.
Ausschlussgrund: A5.
50. WHO ICTRP 2023. *Study of bb2121 in Multiple Myeloma: NCT02658929 / CRB-401*. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter:
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02658929>, abgerufen am: 01.02.2024.
Ausschlussgrund: A5.

51. WHO ICTRP 2024. *MM CAR-T to Upgrade Response BMTCTN1902: NCT05032820 / 2U10HL069294-11;5U24CA076518;BMTCTN1902*. Marcelo Pasquini, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05032820>, abgerufen am: 01.02.2024.

Ausschlussgrund: A8.

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 0 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-102 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 4-102 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-102 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KarMMa-3

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>KarMMa-3: A Phase III, Multicenter, Randomized, Open-label Study to Compare the Efficacy and Safety of bb2121 Versus Standard Regimens in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (KarMMa-3)</p> <p>Die Studie KarMMa-3 wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Idecabtagen vicleucel (auch bb2121 und Ide-Cel genannt) zu Standardtherapien bei Patient:innen mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom (RRMM) zu vergleichen.</p> <p>Primäres Ziel: Vergleich der Wirksamkeit von Ide-Cel zu etablierten Therapien bei Patient:innen mit RRMM, gemessen am progressionsfreien Überleben (PFS) durch das unabhängige Prüfkomitee (Independent Review Committee, IRC) basierend auf den International Myeloma Working Group (IMWG) Kriterien.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Sicherheit von Ide-Cel im Vergleich zu etablierten Therapien bei Patient:innen mit RRMM. • Bewertung zusätzlicher Wirksamkeitsparameter von Ide-Cel im Vergleich zu etablierten Therapien bei Patient:innen mit RRMM. • Charakterisierung der Expansion und Persistenz von chimären Antigenrezeptor (CAR) + T-Zellen im peripheren Blut (zelluläre Kinetik - Pharmakokinetik [PK]). • Bewertung des Prozentsatzes der Patient:innen, die einen negativen Status der minimalen Resterkrankung (MRD) mittels Next Generation Sequencing (NGS) erreichen. • Bewertung der Auswirkungen von Ide-Cel im Vergleich zu etablierten Therapien auf die Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL). • Bewertung der Auswirkungen von Ide-Cel auf den Gesundheitszustand im Vergleich zu etablierten Therapien. <p>Hypothese: Die Behandlung mit Ide-Cel verlängert bei Patient:innen mit RRMM das PFS im Vergleich zu etablierten Therapien.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, 1:2 randomisierte, parallele, offene Phase III-Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es wurden folgende Änderungen des Studienprotokolls durchgeführt.</p> <p>Amendment 1 (11.12.2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein unabhängiges DSMB wurde hinzugefügt, um im Verlauf der Studie vierteljährliche Überprüfungen zur Sicherheit, Wirksamkeit, Protokolldurchführung sowie zur wissenschaftlichen Validität und Integrität der Studie durchzuführen. • Weiterhin hinzugefügt wurde Folgendes: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zwischenanalyse, unerwünschte Ereignisse (UE) und Mortalitätsdaten wurden als Nachweis für einen möglichen, vorzeitigen Studienabbruch im Falle einer inakzeptablen Toxizität hinzugefügt. Diese wurden als Teil der DSMB-Überprüfung der Zwischenergebnisse aufgenommen; das DSMB kann den Abbruch der Studie aufgrund Superiority oder Futility oder notwendigen Änderung an der Studie empfehlen. ○ Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit sollten durch den Medizinischer Monitor des Sponsors, klinische forschenden Wissenschaftlern und Sicherheitsärzt:innen während der gesamten Studie überwacht werden. ○ Sollte ein bedeutendes Sicherheits- oder Wirksamkeitsproblem festgestellt werden, sind alle Prüfärzt:innen unverzüglich zu benachrichtigen, und das DSMB ist in kürzester Zeit einzuberufen, um eine Empfehlung für die weitere Durchführung der Studie zu geben. ○ Aufgrund der oben genannten Änderungen wurden die Kriterien für eine Studienpause aus dem Protokoll entfernt. <p>Amendment 2 (17.12.2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> • EPd und Kd wurden als Vergleichstherapien hinzugenommen. • Möglichkeit eines Behandlungswechsels zu Ide-Cel für Patient:innen aus dem Behandlungsarm B nach bestätigter Krankheitsprogression unter etablierter Therapie und bestätigter Eignung. Patient:innen im Behandlungsarm B, die eine Infusion mit Ide-Cel erhielten, sind für die Sicherheit für 3 Monate nach der Infusion nachzubeobachten. <p>Amendment 3 (21.08.2020)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitung des Anhang C zum Management des Zytokin-Freisetzungssyndroms und neurologischer Toxizitäten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Zweck der Protokolländerung 3.1 DE: zum Management des Zytokin-Freisetzungssyndroms und neurologischer Toxizitäten, Klärung der Leitlinien und Behandlungsoptionen für Patient:innen, bei denen sich die Situation trotz der Erstlinientherapie rasch verschlechtert und die durch Berichte über die Sterblichkeit ohne Rückfall innerhalb der erste 2 Monate nach der Infusion mit Ide-Cel veranlasst wurden. <p>Amendement 4 (08.11.2021)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeitpunkt der 2. Zwischenanalyse für primären Endpunkt PFS zum Erreichen eines Informationsanteils von 67 % (oder 193 PFS Ereignisse) wurde geändert auf einen Informationsanteil von 80 % (oder 232 PFS Ereignisse) aufgrund einer Empfehlung der Food and Drug Administration (FDA) (erhalten am 21.10.2021). • Im Zuge dessen wurde der Zeitpunkt der Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) Zwischenanalysen angepasst. Diese erfolgten mit der 2. PFS Zwischenanalyse und der finalen PFS Analyse unabhängig davon, ob PFS und die Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR) positiv getestet wurden. • Zusätzliche Aktualisierungen als Antwort auf die FDA-Empfehlung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Entfernung der Formulierung zum Studienabbruch bei der 2. PFS Zwischenanalyse. Dies basierte auf der Empfehlung, die Studie fortzusetzen, bis die endgültige PFS und OS Analyse abgeschlossen ist. Dies stellt sicher, dass die Wirksamkeit und Sicherheit der Studientherapie unabhängig von den Ergebnissen der 2. Zwischenanalyse bewertet werden. Im aktualisierten Protokoll wird die Überlegenheit nur dann behauptet, wenn die Grenze bei der 2. PFS Zwischenanalyse überschritten wurde, ohne dass die Studie abgebrochen wird. ○ Klärung des Zeitplans und der Grenze für die Überlegenheit der ORR Zwischenanalyse und Endanalyse. Damit wird sichergestellt, dass die ORR und PFS Analysen zur gleichen Zeit durchgeführt werden. Dies war im vorherigen Protokoll nicht eindeutig festgelegt. Es wurde auch klargestellt, dass die Grenze für die finale ORR Analyse nach der Haybittle-Peto Grenze, auf Grundlage des tatsächlich verbrauchten Signifikanzniveaus und des bei der Zwischenanalyse verwendeten Informationsanteils bestimmt wird, um das Gesamtsignifikanzniveau von $\alpha = 0,025$ einseitig beizubehalten. ○ Abänderung des PFS und OS Signifikanzniveaus zur Berechnung der Fallzahlen und Teststärke von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zweiseitig $\alpha = 0,05$ auf einseitig $\alpha = 0,025$. Damit erfolgte eine Anpassung an die einseitige Superiority und Futility-Grenze. In Anbetracht der asymptotischen Normalverteilung der Log-Rank-Teststatistiken, ist die Änderung zwischen zweiseitigem und einseitigem Alpha gleichwertig und hat keine Auswirkungen auf die Berechnung der Fallzahlen und die Aussagekraft.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Die folgenden Einschlusskriterien müssen erfüllt sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter: ≥ 18 Jahre bei Unterzeichnung der Einverständniserklärung 2. Das Verständnis und die freiwillige schriftliche Einwilligung in die Einverständniserklärung vor der Durchführung von mit der Studie in Zusammenhang stehenden Bewertungen und Untersuchungen. 3. Den Willen und die Fähigkeit den Studienplan für die Teilnahme an der Studie und andere Protokollvorgaben einzuhalten. Patient:innen, die in Behandlungsarm A randomisiert wurden, stimmen einer kontinuierlichen Nachbeobachtung über einen Zeitraum von bis zu 15 Jahren zu, wie dies in den behördlichen Richtlinien für Gentherapie-Studien vorgeschrieben ist. 4. Dokumentierte Diagnose eines Multiplen Myeloms: <ol style="list-style-type: none"> a. mit messbarer Erkrankung entsprechend einem der folgenden Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> i. Bestimmung M-Protein mittels Serumelektrophorese (Serum Protein Electrophoresis, sPEP): $\geq 0,5$ g/dL oder ii. Bestimmung M-Protein mittels Urinelektrophorese (Urine Protein Electrophoresis, uPEP): ≥ 200 mg/24h und/oder b. Leichtketten-Myelom ohne messbare Erkrankung im Serum oder Urin: <ol style="list-style-type: none"> i. Freie Leichtketten in Serum (Free Light Chain, FLC): ≥ 10 mg/dL (100 mg/L) und ii. Anormaler Serum Immunglobulin kappa lambda FLC-Quotient 5. Mindestens 2 und maximal 4 vorherige Myelom-Therapien (Anmerkung: Induktion mit oder ohne hämatopoetischer Stammzelltransplantation und mit oder ohne Erhaltungstherapie wird als eine Therapie angesehen). 6. Vorausgegangene Therapie mit Daratumumab (DARA), einem Proteasominhibitor (PI) und einem Immunmodulator (IMiD[®]) enthaltendes Therapieschema, für mindestens 2 aufeinanderfolgende Behandlungszyklen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>7. Refraktär auf das letzte Therapieregime. Refraktärität wird definiert als dokumentiertes Fortschreiten der Erkrankung während der Therapie oder innerhalb von 60 Tagen (gemessen ab der letzten Dosis eines beliebigen Medikaments innerhalb der Therapielinie) nach Abschluss der letzten Myelom-Therapie vor Studieneintritt.</p> <p>8. Ansprechen auf mindestens eine vorherige Behandlung (minimales Ansprechen [Minimal Response, MR] oder besser).</p> <p>9. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) von 0 oder 1.</p> <p>10. Genesung auf Grad 1 oder den Ausgangswert jeglicher nicht hämatologischer Toxizitäten aufgrund vorheriger Behandlungen, mit Ausnahme von Alopezie und Grad 2-Neuropathie.</p> <p>11. Adäquater vaskulärer Zugang für die Leukapherese.</p> <p>12. Frauen im gebärfähigem Alter¹:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Negativer Schwangerschaftstest, vom prüfenden ärztlichen Fachpersonal bestätigt. Dies trifft auch bei echter Abstinenz² von heterosexuellen Kontakten zu. <ul style="list-style-type: none"> i. Behandlungsarm A und Behandlungsarm B (nach Fortschreiten der Erkrankung unter der Standardtherapie) für Patientinnen, die Ide-Cel erhalten: ein negatives Testergebnis für humanes Serum beta-Choriongonadotropin (β-hCG) zum Zeitpunkt des Screenings, ein negativer Serum- oder Urinschwangerschaftstest innerhalb von 3 Tagen vor der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy, LDC), sowie Einwilligung zu weiteren Schwangerschaftstests nach 28 Tagen, 3 Monaten und 12 Monaten nach LDC. ii. Behandlungsarm A und Behandlungsarm B (für Patientinnen, die Carfilzomib (CFZ), Elotuzumab (ELO), DARA, Bortezomib (BTZ), Ixazomib (IXA), Pomalidomid (POM), Lenalidomid (LEN) oder Dexamethason (dex) erhalten): <ul style="list-style-type: none"> - Bei regulärem oder keinem Menstruationszyklus: 2 negative Schwangerschaftstests vor Studienbeginn, sofern zutreffend. Zustimmung zu wöchentlichen Schwangerschaftstests für die ersten 28 Tage der Behandlung, danach monatlich alle 28 Tage während des Behandlungszeitraums, am Ende der Behandlung und danach monatlich (alle 28 Tage) für mindestens 6 Monate nach

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der letzten Behandlungsdosis, falls zutreffend.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bei irregulären Menstruationszyklen: 2 negative Schwangerschaftstests vor Behandlungsbeginn, falls zutreffend. Einwilligung zu wöchentlichen Schwangerschaftstests während der ersten 28 Tage der Behandlung, danach monatlich alle 14 und 28 Tage während des Behandlungszeitraums, am Ende der Behandlung und danach monatlich alle 14 und 28 Tage für mindestens 6 Monate nach der letzten Behandlungsdosis, soweit zutreffend. <p>b. Bei echter Abstinenz² von heterosexuellen Kontakten (monatlich überprüft und dokumentiert) oder bei Willen und Fähigkeit, Anwendung von wirksamen Verhütungsmaßnahmen ohne Unterbrechung. Die Verhütungsmethoden müssen eine hochwirksame und eine zusätzliche wirksame (Barriere) Methode zur Empfängnisverhütung gleichzeitig umfassen, ab dem Screening, während der Studienbehandlung und bis zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> i. Behandlung mit Ide-Cel: mindestens einem Jahr nach LCD. Es liegen keine ausreichenden Expositionsdaten vor, um eine Empfehlung zur Dauer der Empfängnisverhütung nach der Behandlung mit Ide-Cel abzugeben. Jede Entscheidung über Empfängnisverhütung nach der Infusion mit Ide-Cel sollte mit den behandelnden Ärzt:innen besprochen werden. ii. Behandlung mit CFZ, ELO, DARA, BTZ oder IXA, POM, LEN oder dex: mindestens 6 Monate nach der letzten Behandlungsdosis. Hinweis: Hochwirksame Methoden sind definiert als solche, die bei konsequenter und korrekter Anwendung zu einer niedrigen Fehlerrate (weniger als 1 % pro Jahr) führen. Im Folgenden sind Beispiele für hochwirksame und zusätzliche wirksame Verhütungsmethoden aufgelistet: <ul style="list-style-type: none"> - Intrauterinpeessar - Hormonell (orale Kontrazeptiva, Injektionen, Implantat) - Bilaterale Tubensterilisation - Erfolgreiche Vasektomie - Kondom für Männer (zusätzliche effektive Methode) - Diaphragma (zusätzliche effektive Methode)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Zervixkappe (zusätzliche effektive Methode) c. Einwilligung während der Studienteilnahme nicht zu stillen: <ul style="list-style-type: none"> i. Behandlung mit Ide-Cel: Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um eine Empfehlung zur Gesamtdauer der Stillzeit nach der Behandlung mit Ide-Cel abzugeben. Jede Entscheidung über das Stillen nach der Infusion mit Ide-Cel sollte mit den behandelten Ärzt:innen besprochen werden. ii. Behandlung mit CFZ, ELO, DARA, BTZ oder IXA, POM, LEN oder dex: bis mindestens 6 Monate nach der letzten Behandlungsdosis. d. Unterlassung von Gewebespende, einschließlich der Eizellspende oder andere Gewebe-/Blut-/Organspenden: <ul style="list-style-type: none"> i. Behandlung mit Ide-Cel: bis mindestens ein Jahr nach LDC. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um eine Empfehlung für die Dauer des Verzichts auf eine Gewebespende nach der Behandlung mit Ide-Cel zu geben. Jede Entscheidung über eine Gewebespende nach der Ide-Cel-Infusion sollte mit den behandelten Ärzt:innen besprochen werden. ii. Behandlung mit CFZ, ELO, DARA, BTZ oder IXA: bis mindestens 6 Monate nach der letzten Behandlungsdosis. <p>13. Männliche Studienteilnehmer:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Bei echter Abstinenz² oder Benutzung eines Kondoms während des sexuellen Kontakts mit einer schwangeren Frau oder einer Frau im gebärfähigen Alter während Studienteilnahme, Dosisunterbrechungen und auch bei erfolgreicher Vasektomie, bis: <ul style="list-style-type: none"> i. Behandlung mit Ide-Cel: mindestens ein Jahr nach LDC. Es liegen keine ausreichenden Expositionsdaten vor, um eine Empfehlung zur Dauer der Empfängnisverhütung nach der Behandlung mit Ide-Cel abzugeben. Jede Entscheidung über die Empfängnisverhütung nach der Infusion mit Ide-Cel sollte mit den behandelten Ärzt:innen besprochen werden. ii. Behandlung mit CFZ, ELO, DARA, BTZ oder IXA: mindestens 6 Monate nach der letzten Behandlungsdosis. <p>14. Patient:innen, die für eine der 5 vorgeschlagenen Standardtherapien (Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason (DPd), Daratumumab + Bortezomib +</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dexamethason (DvD), Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason (IRd), Carfilzomib + Dexamethason (Kd) oder Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (EPd)) in Betracht kommen, wie vom prüfenden ärztlichen Fachpersonal beurteilt, sollten in die Studie einbezogen werden.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Vorhandensein eines der folgenden Kriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jegliche bedeutsame Erkrankung, Laboranomalien oder psychiatrische Erkrankungen, welche die Patient:innen von der Studienteilnahme abgehalten hätten. 2. Jegliche Vorbedingung, einschließlich des Vorhandenseins von Laboranomalien, welche die Patient:innen bei einer Studienteilnahme einem nicht-akzeptablen Risiko ausgesetzt hätte. 3. Jegliche Vorbedingung, die die Möglichkeit zur Interpretation von Studiendaten beeinträchtigt hätte. 4. Patient:innen mit nicht-sekretorischem Myelom. 5. Eines der folgenden Laboranomalien: <ul style="list-style-type: none"> - Absolute Anzahl Neutrophiler Granulozyten (Absolute Neutrophil Count, ANC) < 1 000 Zellen/μL - Thrombozytenzahl < 75.000/μL wenn < 50 % der Kernzellen des Knochenmarks Plasmazellen sind und - Thrombozytenzahl < 50.000/μL wenn \geq 50 % der Kernzellen des Knochenmarks Plasmazellen sind (Transfusionsgaben zum Erreichen des Wertes sind unzulässig) - Hämoglobin < 8 g/dL (< 4,9 mmol/L) (Transfusionsgaben zum Erreichen des Wertes sind unzulässig) - Serum Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance, CrCl) < 45 mL/min - Korrigiertes Serum Calcium > 13,5 mg/dL (> 3,4 mmol/L) - Serum Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) > 2,5 \times Obergrenze des Normalwertes (Upper Limit of Normal, ULN) - Serum Total-Bilirubin > 1,5 \times ULN oder > 3,0 mg/dL bei Patient:innen mit dokumentiertem Gilbert's Syndrom - Ein International Normalized Ratio (INR) oder eine aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) > 1,5 \times ULN, oder Vorgeschichte von Blutungen Grad \geq 2 innerhalb von 30 Tagen, oder eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>benötigte, kontinuierliche Behandlung mit chronischer, therapeutischer Dosierung von Antikoagulanzen (z.B. Warfarin, niedrigmolekulares Heparin oder Faktor-Xa-Inhibitoren)</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Unzureichende Lungenfunktion definiert als Sauerstoffsättigung (SaO₂) < 92 % der Raumluft. 7. Vorgeschichte von anderen Malignitäten als Myelom, außer bei Krankheitsfreiheit von ≥ 5 Jahren mit Ausnahme folgender nicht-invasiver Malignitäten: <ul style="list-style-type: none"> - Basalzellkarzinom der Haut - Plattenepithelkarzinom der Haut - Cervixkarzinom in situ - Brustkarzinom in situ - Histologischer Zufallsbefund von Prostatakrebs (T1a oder T1b nach Tumor, Node, Metastatus (Tumorgröße, Nodalstatus, Metastasierung, TNM)-Klassifikation) oder Prostatakrebs, der in kurativer Absicht behandelt werden kann. 8. Vorgeschichte von oder aktive Plasmazell-Leukämie, Waldenströms Makroglobulinämie, POEMS-Syndrom (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein und Hautveränderungen) oder Amyloidose. 9. Patient:innen mit Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) am Myelom. 10. Klinische Anzeichen einer pulmonalen Leukostase und einer disseminierten, intravaskulären Gerinnung. 11. Eine bekannte chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) mit forcierten expiratorischen Volumen in einer Sekunde (Forced Expiratory Volume in 1 second, FEV₁) von 50 % des vorhergesagten Normalwertes. Anmerkung: FEV₁ war erforderlich für Patient:innen mit Verdacht auf COPD, bei FEV₁ < 50 % des Normalwertes erfolgte Ausschluss. 12. Vorgeschichte oder Anzeichen einer klinisch relevanten ZNS-Pathologie wie: Epilepsie, Krampfanfall, Parese, Aphasie, Schlaganfall, Subarachnoidalblutung oder andere ZNS-Blutung, schwere Hirnverletzungen, Demenz, Parkinson-Krankheit, Kleinhirnkrankheit, organisches Hirnsyndrom oder Psychose. 13. Bei Behandlung mit DARA in Kombination mit POM mit oder ohne dex (DP±d) im Rahmen der letzten Myelom-Therapie: Ausschluss von DPd als Myelom-Brückentherapie, jedoch DVd, IRd, Kd oder EPd nach Ermessen des prüfenden ärztlichen Fachpersonals im Behandlungsarm A.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>14. Bei Behandlung mit DP±d im Rahmen der letzten Myelom-Therapie: keine Anwendung von DPd im Behandlungsarm B, jedoch DVd, IRd, Kd oder EPd nach Ermessen des prüfenden ärztlichen Fachpersonals.</p> <p>15. Bei Behandlung mit DARA in Kombination mit BTZ mit oder ohne dex (DV±d) im Rahmen der letzten Myelom-Therapie: Ausschluss von DVd als Myelom-Brückentherapie, jedoch DPd, IRd, Kd oder EPd nach Ermessen des prüfenden ärztlichen Fachpersonals im Behandlungsarm A.</p> <p>16. Bei Behandlung mit DV±d im Rahmen der letzten Myelom-Therapie: keine Anwendung von DVd im Behandlungsarm B, jedoch DPd, IRd, Kd oder EPd nach Ermessen des prüfenden ärztlichen Fachpersonals.</p> <p>17. Bei Behandlung mit IXA in Kombination mit LEN mit oder ohne dex (IR±d) im Rahmen der letzten Myelom-Therapie: Ausschluss von IRd als Myelom-Brückentherapie, jedoch DPd, DVd, Kd oder EPd nach Ermessen des prüfenden ärztlichen Fachpersonals im Behandlungsarm A.</p> <p>18. Bei Behandlung mit IR±d im Rahmen der letzten Myelom-Therapie: keine Anwendung von IRd im Behandlungsarm B, jedoch DPd, DVd, Kd oder EPd nach Ermessen des prüfenden ärztlichen Fachpersonals.</p> <p>19. Eine vorangegangene allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation oder eine Behandlung mit jeglicher Gentherapie-basierten Krebstherapie oder einer experimentellen Zelltherapie gegen Krebs, oder einer gegen das B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen, BCMA)-gerichteten Therapie.</p> <p>20. Erhalt einer autologen Stammzelltherapie in den 12 Wochen vor Randomisierung.</p> <p>21. Erhalt einer der folgenden Interventionen in den 14 Tagen vor Randomisierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Plasmapherese - Großer chirurgischer Eingriff (nach Ermessen des prüfenden ärztlichen Fachpersonals) - Andere Strahlentherapie als zur lokalen Therapie von Myelom-assoziierten Knochenschädigung - Verwendung jeglicher Studienmedikation und systemischer Myelommedikation <p>22. Echokardiogramm mit linkventrikulärer Auswurfraction < 45 %.</p> <p>23. Laufende Behandlung mit chronischen Immunsuppressiva (z. B. Cyclosporin oder systemischen Steroiden jeglicher Dosis). Intermittierende topische, inhalative oder intranasale Kortikosteroide waren erlaubt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>24. Nachweis einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1 und HIV-2), chronische oder aktive Hepatitis B oder aktive Hepatitis A oder C.</p> <p>25. Vorhandensein einer unkontrollierten systemischen Pilz-, Bakterien-, Virus- oder anderen Infektion (definiert als anhaltende Anzeichen/Symptome im Zusammenhang mit der Infektion und ohne Besserung, trotz angemessener antimikrobieller Behandlung), oder Notwendigkeit zur Behandlung mit intravenösen antimikrobiellen Mitteln.</p> <p>26. Vorgeschichte von Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV oder schwerer nicht-ischämischer Kardiomyopathie, instabiler oder schlecht kontrollierte Angina pectoris, Myokardinfarkt oder ventrikulärer Arrhythmie innerhalb der letzten 6 Monate vor Randomisierung.</p> <p>27. Überempfindlichkeit gegenüber DARA, Thalidomid, LEN, POM, BTZ, IXA, CFZ, ELO oder Dexamethason, einschließlich Hautausschlag \geq Grad 3 während vorherigen Therapien mit Thalidomid, POM oder LEN.</p> <p>28. Bekannte Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil von Ide-Cel, Cyclophosphamid, Fludarabin oder Tocilizumab oder Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil in der Zusammensetzung von DARA, POM, LEN, IXA, BTZ, CFZ, ELO oder dex.</p> <p>29. Frauen bei Schwangerschaft, Stillzeit oder geplanter Schwangerschaft während der Studiendauer.</p> <p>30. Bei Behandlungsarm B mit POM oder LEN beinhaltende Therapie: Unfähigkeit oder Unwille das zur Thromboseprophylaxe notwendige Protokoll durchzuführen.</p> <p>31. Bei Intoleranz gegenüber Bortezomib, oder bei Vorliegen einer akuten, diffusen, invasiven Lungen- und Perikarderkrankung, erfolgte Ausschluss von DVd als Myelom-Brückentherapie in Behandlungsarm A oder Ausschluss von DVd in Behandlungsarm B.</p> <p>32. Vorherige Behandlung mit monoklonalen Antikörpern, wenn innerhalb von 5 Halbwertszeiten vor Studienbeginn.</p> <p>33. Bei Behandlung mit K\pmd im Rahmen der letzten Myelom-Therapie: keine Behandlung mit Kd in Behandlungsarm B, jedoch mit DPd, DVd, IRd oder Epd, nach Ermessen des prüfenden ärztlichen Fachpersonals.</p> <p>34. Bei Behandlung mit EP\pmd im Rahmen der letzten Myelom-Therapie: keine Behandlung mit EPd in Behandlungsarm B, jedoch mit DPd, DVd, Kd oder IRd, nach Ermessen des prüfenden ärztlichen Fachpersonals.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch: 49 Standorte in 12 Ländern (Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Norwegen, Schweiz, Spanien, UK, USA)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Behandlungsarm A: Ide-Cel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leukapherese zur Gewinnung von mononukleären Zellen des peripheren Blutes (Peripheral Blood Mononuclear Cells, PBMC) zur Herstellung von Ide-Cel. • Falls notwendig, ist während der Herstellung von Ide-Cel eine Myelom-Brückentherapie erlaubt, solange die letzte Dosis mindestens 14 Tage vor Beginn der LDC verabreicht wurde. Die Myelom-Brückentherapie kann nach Ermessen des prüfenden ärztlichen Fachpersonals bis zu ein Zyklus DPd oder DVd oder IRd oder Kd oder EPd umfassen, abhängig von der letzten Myelom-Therapie der Patient:innen. • Nach der erfolgreichen Herstellung von Ide-Cel wird mindestens 3 Tage vor Beginn der LDC eine zusätzliche Baseline-Untersuchung durchgeführt, um die weitere Eignung und Sicherheit zu beurteilen. • Geeignete Patient:innen erhalten an 3 aufeinanderfolgenden Tagen - beginnend an Tag -5 - vor der Infusion von Ide-Cel eine LDC bestehend aus Cyclophosphamid 300 mg/m² i.v. und Fludarabin 30 mg/m² i.v., gefolgt von 2 Tagen Ruhe und der anschließenden Infusion von Ide-Cel an Tag 1. • Infusion von Ide-Cel an Tag 1: <ul style="list-style-type: none"> ○ Prämedikation: ca. 30 Minuten vor der Ide-Cel Infusion 650 mg Paracetamol p.o. und Diphenhydramin 12,5 mg i.v. oder 25 bis 50 mg p.o. ○ Infusion mit Ide-Cel in der Dosierung von 150 bis 450 x 10⁶ CAR-T-Zellen an Tag 1 (wenn Ide-Cel nicht infundiert werden kann, ist ein 7-Tage Fenster erlaubt, sollte aber mit dem medizinischen Monitor diskutiert werden), nach LDC an Tag -5, -4 und -3. ○ Hospitalisierung ab dem Tag der Infusion Tag 1 bis Tag 15 zur Überwachung und Management des Zytokin-Freisetzungssyndroms (Cytokine Release Syndrome, CRS) und Neurotoxizität. ○ Nach Entlassung, Aufenthalt innerhalb einer 30-Minuten Transportzeit zum behandelnden Krankenhaus zur engen Überwachung von Fieber. <p>Behandlungsarm B: Erhalt einer der folgenden Therapien, in Abhängigkeit von der letzten erhaltenen Myelom-Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DARA + POM + niedrig-dosiertes dex (DPd): <ul style="list-style-type: none"> ○ DARA i.v. Anfangsdosis 16 mg/kg: <ul style="list-style-type: none"> - Monat 1 und 2: an Tag 1, 8, 15 und 22 (28-Tage-Monat) - Monat 3 bis 6: an Tag 1 und 15 (28-Tage-Monat) - Monat ≥ 7: an Tag 1 (28-Tage-Monat)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ POM p.o. 4 mg/Tag: <ul style="list-style-type: none"> - Tag 1 bis 21 (28-Tage-Monat) ○ dex 40 mg (> 75 Jahre 20 mg): <ul style="list-style-type: none"> - Tag 1, 8, 15 und 22 (28-Tage-Monat), an Tagen mit DARA-Gabe: - Alter ≤ 75 Jahre: 20 mg i. v. vor und 20 mg p.o. nach DARA-Infusion - Alter > 75 Jahre: 20 mg i. v. vor DARA-Infusion ● DARA + BTZ + niedrig-dosiertes dex (DVd): <ul style="list-style-type: none"> ○ DARA i.v. Anfangsdosis 16 mg/kg: <ul style="list-style-type: none"> - Monat 1 bis 3: an Tag 1, 8, 15 (21-Tage-Monat) - Monat 4 bis 8: an Tag 1 (21-Tage-Monat) - Monat ≥ 9: an Tag 1 (28-Tage-Monat) ○ BTZ s.c. Anfangsdosis 1,3 mg/m²: <ul style="list-style-type: none"> - Monat 1 bis 8: an Tag 1, 4, 8 und 11 (21-Tage-Monat) - BTZ-Verabreichung musste eingestellt werden nach Monat 8 ○ dex Anfangsdosis 20 mg: <ul style="list-style-type: none"> - Monat 1 bis 8: an Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 (21-Tage-Monat) - Alter ≤ 75 Jahre: 20 mg i. v. vor und 20 mg oral nach DARA-Infusion, an Tagen ohne DARA 20 mg p.o. - Alter > 75 Jahre, Untergewicht (Body Mass Index, BMI < 18,5), schlecht kontrollierter Diabetes Mellitus oder vorherige Intoleranz/AE auf Steroid-Therapie: 20 mg wöchentlich - dex musste eingestellt werden nach Monat 8 ● IXA + LEN + niedrig-dosiertes dex (IRd): <ul style="list-style-type: none"> ○ IXA p.o. Anfangsdosis 4 mg/Tag an Tag 1, 8 und 15 (28-Tage-Monat) ○ LEN p.o. 25 mg/Tag an Tag 1 bis 21 (28-Tage-Monat) ○ dex 40 mg/Tag an Tag 1, 8, 15 und 22 (28-Tage-Monat) ● CFZ + niedrig-dosiertes dex (Kd): <ul style="list-style-type: none"> ○ CFZ i.v.: <ul style="list-style-type: none"> - 20 mg/m² an Tag 1 + 2 im ersten 28-Tage-Monat (Zyklus 1) - 56 mg/m² an Tag 8, 9, 15 und 16 in Zyklus 1 und an Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16 in den folgenden 28-Tage-Monaten (Zyklus 2 und weiter) ● ELO + POM + niedrig-dosiertes dex (EPd): <ul style="list-style-type: none"> ○ ELO i.v.:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Zyklus 1 und 2: 10 mg/kg an Tag 1, 8, 15 und 22 (28-Tage-Monat) - Zyklus \geq 3: 20 mg/kg an Tag 1 (28-Tage-Monat) o POM p.o. 4 mg/Tag an Tag 1 bis 21 (28-Tage-Monat) o dex an Tag 1, 8, 15 und 22 eines jeden Zyklus: <ul style="list-style-type: none"> - Alter \leq 75 Jahre: in Wochen mit ELO-Gabe 28 mg p.o. + 8 mg i.v. und in Wochen ohne ELO-Gabe 40 mg p.o. - Alter $>$ 75 Jahre: in Wochen mit ELO-Gabe 8 mg p.o. + 8 mg i.v. und in Wochen ohne ELO-Gabe 20 mg p.o. <p>In Abhängigkeit von zuletzt erhaltener Myelom-Therapie des Patient:innen, basierend auf folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Letzte Behandlung DP\pmd: DVd oder Kd oder EPd oder IRd, nach Ermessen des prüfenden ärztlichen Fachpersonals • Letzte Behandlung DV\pmd: DPd oder Kd oder EPd oder IRd, nach Ermessen des prüfenden ärztlichen Fachpersonals • Letzte Behandlung IR\pmd: DPd oder Kd oder EPd oder DVd, nach Ermessen des prüfenden ärztlichen Fachpersonals • Letzte Behandlung K\pmd: DPd oder DVd oder IRd oder EPd, nach Ermessen des prüfenden ärztlichen Fachpersonals • Letzte Behandlung EP\pmd: DPd oder DVd oder IRd oder Kd, nach Ermessen des prüfenden ärztlichen Fachpersonals • Erfolgte die letzte Therapie mit keiner der genannten: DPd oder DVd oder IRd oder Kd oder EPd, nach Ermessen des prüfenden ärztlichen Fachpersonals <p>Nachbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachbeobachtung hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit bis zur Erhebung der Krankheitsprogression durch das unabhängige Prüfkomitee IRC basierend auf den IMWG Kriterien oder bis zur Rücknahme der Einverständniserklärung. • Falls vom prüfenden ärztlichen Fachpersonal beantragt, konnten Patient:innen bei entsprechender Eignung von Behandlungsarm B 28 Tage nach der PFS-Abschlussuntersuchung zur Sicherheitsbeobachtung für die Infusion mit Ide-Cel ausgewählt werden, bei Vorliegen einer bestätigten Krankheitsprogression durch IRC, basierend auf den IMWG Kriterien und bestätigter Eignung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patient:innen mit einer Infusion mit Ide-Cel werden für Sicherheit 3 Monate nach Infusionsgabe nachbeobachtet. Wirksamkeitsdaten einschließlich Erstansprechen, bestes Ansprechen und Datum der Krankheitsprogression, werden ähnlich gesammelt wie alle anderen Studienteilnehmer:innen für weiterführende Therapien. • Patient:innen mit einer Infusion mit Ide-Cel werden über das Langzeit-follow-up nachbeobachtet in der separaten Langzeitbeobachtungsstudie (GC-LTFU-001) für bis zu 15 Jahre nach Infusionsgabe, gemäß den Richtlinien der zuständigen Behörde.
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten Krankheitsprogression gemäß den einheitlichen Ansprechkriterien für das Multiple Myelom des IMWG oder bis zum Eintreten des Todes jeglicher Ursache <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR, definiert als der Anteil von Patient:innen mit mindestens einem partiellen Ansprechen (Partial Response, PR) beurteilt nach den IMWG Kriterien. • OS, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes jeglicher Ursache. Das OS wird bei den zum Zeitpunkt der Analyse noch lebenden Patient:innen zum letzten bekannten Zeitpunkt zensiert. <p>Zusätzliche sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ereignisfreies Überleben (Event-free Survival, EFS), definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression, dem ersten Tag, an dem Patient:innen eine andere Myelom-Therapie erhalten, oder Eintreten des Todes jeglicher Ursache, je nachdem was als erstes eintritt. • Komplettes Ansprechen (Complete Response, CR), definiert als der Anteil an Patient:innen, die eine CR oder besser gemäß den IMWG Kriterien erreichen. • Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR), definiert als der Zeitraum von der ersten Dokumentation des Ansprechens (PR oder besser) bis zur ersten Dokumentation des Fortschreitens der Erkrankung oder Eintreten des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. • Zeit bis zum Ansprechen (Time-to-Response, TTR), definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation des Ansprechens (PR oder besser). • Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD) dargestellt als MRD-Negativität, erhoben mittels

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Next-Generation-Sequenzierung (NGS). Die MRD-Negativität wird definiert als der Anteil an Patient:innen mit \geq CR und Status MRD-negativ bei einem Sensitivitätslevel von 10^{-5} kernhaltigen Zellen innerhalb von 3 Monaten vor Erreichen des \geq CR bis zur Krankheitsprogression oder Tod. Die Sensitivitätslevel 10^{-4} und 10^{-6} werden zusätzlich berichtet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsendpunkte beinhalten Art und Häufigkeit von Unerwünschte Ereignisse (UE), Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere UE (UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad \geq 3), CRS, Neurotoxizität, Infektionen, neue Malignität und Laborparameter. • Pharmakokinetik (PK) von Ide-Cel • Änderungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQoL) anhand des European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life C30 Fragebogens (EORTC QLQ-C30) und des European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Multiple Myeloma Moduls (EORTC QLQ-MY20) und des European Quality of Life-5 Dimensions Health State Classifier to 5 Levels (EQ-5D-5L). • Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie (Time-to-Next-Treatment, TTNT), definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum ersten Tag einer Nachfolgetherapie. • Progressionsfreies Überleben bis zur 2. objektiven Progression (PFS2), definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur 2. objektiven Progression der Krankheit oder Tod. <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der Entwicklung einer Anti-CAR-Antikörperreaktion. • Wirksamkeit der Nachfolgetherapie, einschließlich des besten Ansprechens, TTR und DOR, inklusive nachfolgende Myelom-Therapie mit Ide-Cel bei Patient:innen aus Behandlungsarm B. • Biomarker Ide-Cel: <ul style="list-style-type: none"> - Zytokine, Chemokine und immunbezogene lösliche Faktoren zu Beginn und nach der Behandlung mit Ide-Cel - Charakterisierung der Expansion von CAR-T-Zellen im peripheren Blut mittels Durchflusszytometrie. - Bestimmung der Mechanismen der behandlungsbedingten Tumorsensitivität oder -resistenz.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Biomarker Ide-Cel und Standardtherapie: <ul style="list-style-type: none"> - Bestimmung des prozentualen Anteils von BCMA-exprimierenden (BCMA+) Zellen im Knochenmark und der Konzentration an zirkulierenden löslichen BCMA. - Charakterisierung des Expressionsprofil zirkulierender Tumorzellen (Circulating Tumor Cells, CTC). • Bestimmung der Entwicklung einer zellulären Anti-CAR-Immunreaktion. • Befragung der Patient:innen zur Evaluation der Therapieerfahrung mit Ide-Cel. • Hospitalisierung: Erhebung der Ressourcennutzung, einschließlich Häufigkeit der Hospitalisierung, Anzahl der Hospitalisierungstage, Anzahl der Tage auf Intensivstationen, ambulante Besuche und Gründe für Krankenhausaufenthalt. • Andere HRQoL anhand EORTC QLQ-C30 die nicht in sekundäre Endpunkte gelistet sind. • Erhebung des Gesundheitsnutzens anhand des European Quality of Life-5 Dimensions health state classifiers to 5 Levels (EQ-5D-5L) Fragebogens. • Bewertung der MRD-Negativität erhoben mittels Durchflusszytometrie (EuroFlow).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<ul style="list-style-type: none"> • Annahmen für PFS: <ul style="list-style-type: none"> ○ Verbesserungen des medianen PFS die als klinisch relevant betrachtet werden: <ul style="list-style-type: none"> Behandlungsarm A: 14 Monate und Behandlungsarm B: 9 Monate ○ Exponentielle Ereignisverteilung ○ Konstante Ausfallsrate (Hazard) ○ Bei einer Randomisierung 2:1 (A:B) und 2 Zwischenanalysen (Informationsanteil (Information Fraction) von 33 bzw. 80 %) sind in etwa 289 PFS-Ereignisse notwendig für die finale PFS-Analyse mit einer Gesamtpower von 94 % um ein Hazard Ratio (HR) von 0,643 mittels einseitigem Log-Rank-Test zum Signifikanzniveau $\alpha = 0,025$ nachzuweisen. ○ Ereignisrate 76 % <p>Basierend auf den oben genannten Annahmen ergab sich eine notwendige Fallzahl von 381 Patient:innen (254 Behandlungsarm A und 127 Behandlungsarm B).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • ORR und OS, als Sekundärendpunkte, werden hierarchisch analysiert nach positivem PFS. <ul style="list-style-type: none"> ○ Bei einer Fallzahl von 381 ergibt sich für ORR eine Aussagekraft von mindestens 90 % für die Hypothesenprüfung bei Annahme einer Gesamtansprechrates von etwa 68 % in Behandlungsarm A und 50 % in Behandlungsarm B. ○ Für die Hypothesenprüfung von OS, unter der Annahme eines medianen OS von etwa 27 Monaten in Behandlungsarm A und 20 Monaten in Behandlungsarm B, wird eine Aussagekraft von 50 % bei zweiseitigem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ bei 222 Ereignissen erreicht. ○ Die OS Zwischenanalyse erfolgt, wenn sowohl PFS als auch ORR positiv bei der 2. PFS Zwischenanalyse getestet werden. Dies erfolgt, basierend auf den Annahmen, bei Vorliegen von etwa 50 % der OS-Information.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Zwischenanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS: 2 Zwischenanalysen zur Bewertung der Wirksamkeit: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bei ca. 33 % PFS-Informationsanteil (oder 96 PFS-Ereignisse) für die Futility-Analyse. ○ Bei ca. 80 % PFS-Informationsanteil (oder 232 PFS-Ereignisse) für die Superiority-Analyse. <p>Für beide Analysen werden O'Brien-Fleming-Grenzwerte angewandt, wobei der Grenzwert für die Futility-Analyse nicht bindend ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR und OS, als primäre Sekundärendpunkte, werden hierarchisch nach PFS zur Kontrolle der Typ I Fehlerrate analysiert, in der Reihenfolge ORR und danach OS. • ORR: Eine Zwischenanalyse für die Superiority-Analyse zum Zeitpunkt der 2. PFS Zwischenanalyse. • OS: 2 Zwischenanalysen, die erste zum Zeitpunkt der 2. PFS Zwischenanalyse, die 2. zum Zeitpunkt der finalen PFS Analyse. <p>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwartete SUE in Zusammenhang mit Ide-Cel: <ul style="list-style-type: none"> ○ Unkontrollierte CAR-T-Zell Proliferation, welche nicht auf Therapie anspricht. ○ Detektierbarer, replizierungsfähiger Lentivirus während der Studie. ○ Sponsor oder institutionelle Prüfungskomitees/ Ethikkomitees oder Data Safety Monitoring Board (DSMB) beschließen, das die Sicherheit der Patient:innen bei Fortführung nicht gewährleistet ist.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung im Verhältnis 2:1 in 2 Behandlungsarme erfolgte mittels Interactive Response Technology (IRT) System.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierungsfaktoren: <ul style="list-style-type: none"> • Alter von < 65 Jahren vs. ≥ 65 Jahren • Anzahl vorheriger Myelom-Therapien: 2 vs. 3 oder 4 • Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko; t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p: Vorhandensein dieser bekannten (aus Baseline- oder historischen zytogenetischen Ergebnissen) zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko vs. Fehlen oder unbekanntes Vorhandensein der Hochrisiko-Zytogenetik.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilung erfolgte mittels IRT.
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?	Prüfärzt:innen nahmen die Patient:innen mittels IRT in die Studie auf. Bei Erfüllung aller Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Patient:innen via IRT randomisiert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Es handelt sich um eine randomisierte offene Studie, das prüfende ärztliche Fachpersonal und die Patient:innen waren nicht verblindet.</p> <p>Jedoch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datenverarbeitung und Beurteilung des Therapieansprechens erfolgte verblindet vor Datenbankschluss für die 1. Analyse. • Das klinische Team des Sponsors war verblindet gegenüber der Behandlung bei der Überprüfung der Daten. • Personal des Studienteams wie statistisches Fachpersonal, sowie IRC-Mitglieder involviert in der Datenverarbeitung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und Entscheidung über das Therapieansprechen, waren verblindet.</p> <ul style="list-style-type: none"> Ein statistischer Programmierer war verantwortlich für den unverblindeten Datentransfer.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant, da offenes Studiendesign.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> PFS <ul style="list-style-type: none"> Vergleich mittels Log-Rank-Test, stratifiziert nach Alter, Anzahl vorheriger Myelom-Therapien und nach hohem Risiko von zytogenetische Anomalien, mit Signifikanzniveau von $\alpha = 0,025$. Kaplan-Meier Methode zur Schätzung des PFS und medianen PFS. Das mediane PFS wurde mit einem zweiseitigen 95 % Konfidenzintervall (KI) berechnet und die Kaplan-Meier Kurve dargestellt. Berechnung des HR zwischen den Behandlungsarmen mittels stratifizierter Cox-Regression. <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> Bestimmung der ORR erfolgte nach gegebener Reihenfolge: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response, sCR) > CR > sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response, VGPR) > PR > MR > stabile Erkrankung (SD) > Krankheitsprogression (PD) > keine Evaluierung nach Baseline. Vergleich mittels stratifizierten Chochran-Mantel-Haenszel Test mit 95 % KI. Patient:innen mit nachfolgender Myelom-Therapie werden nicht gezählt, jedoch im Nenner miteinbezogen. OS Auswertung erfolgt mit derselben Methodik wie der primäre Endpunkt PFS. <p>Ergänzende sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> EFS, DOR, MRD-Negativität, TTR, PFS2 und TTNT: <ul style="list-style-type: none"> Vergleich mittels stratifizierten Log-Rank-Test unter Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$. Kaplan-Meier Methode zur Schätzung des EFS, DOR, MRD, TTR, PFS2 und TTNT und die jeweiligen Mediane. Die Mediane wurden mit einem zweiseitigen 95 % KI berechnet und die Kaplan-Meier Kurve dargestellt. TTR, Zeit bis zum ersten VGPR und Zeit bis zum ersten CR wurden beurteilt mittels deskriptiver Statistik. Für PFS2 wurden spezifische Zensierungsregeln berücksichtigt. Patient:innen, die keine nachfolgende

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Myelom-Therapie, inklusive Ide-Cel in Behandlungsarm B, erhalten haben oder Patient:innen, die keine Krankheitsprogression unter der nachfolgenden Myelom-Therapie zeigten oder die Krankheitsprogression unter der nachfolgenden Myelom-Therapie nicht erhoben und einen Therapiewechsel hatten oder verstorbene Patient:innen, wurden zensiert.</p> <p>Explorative Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit der nächsten Myelom-Therapie wurde bewertet nach ORR, TTR und DOR, es kamen die gleichen statistischen Methoden zur Anwendung wie bei diesen Endpunkten. • Analysen zur Krankheitsprogression in der letzten, vorherigen Myelom-Therapie wurden mittels deskriptiver Statistik nach Behandlungsarm dargestellt. • Eine Visualisierung der Ide-Cel Dosierung vs. PFS wurde erstellt, zur Darstellung der Dosiswirkung von Ide-Cel.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen wurden für folgende Subgruppen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altersgruppe (< 65, ≥ 65; < 65, 65-74, 75-84, ≥ 85). • Region (Nordamerika, Europa, Japan) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Ethnische Zugehörigkeit (Weiß vs. Nicht-Weiß; Weiße, Asiaten, Afroamerikaner und Andere) • Anti-CD38-Klasse (Daratumumab, Isatuximab und MOR202) refraktär (ja, nein) • Doppelt (IMiD[®] und PI) refraktär (ja, nein) • Dreifach-refraktär (ja, nein) • Daratumumab-refraktär (ja, nein) • Revidiertes ISS-Stadium bei Studienbeginn (I oder II, III) • Tumorlast bei Baseline (Knochenmark % Plasmazellen ≥ 50 %, < 50 %) • Extramedulläres Plasmazytom (EMP) (ja, nein) • Anzahl vorheriger Myelom-Therapien (2 vs. 3 oder 4; 2 vs. 3 vs. 4) • Zytogenetische Anomalien mit hohem Risiko: Hohes Risiko (Vorhandensein von t(4;14) oder t(14;16) oder del 17p) vs. Abwesenheit oder unbekannt • Ide-Cel Dosierungsstufen (<300, 300 bis 460, > 460 bis 540, und > 540 × 10⁶ CAR-T-Zellen) – nur Behandlungsarm A <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS Analyse erfolgte auch mit der Efficacy Evaluable (EE) Population. • Aufgrund der um etwa einen Monat nach Randomisierung verzögerten Studienbehandlung in Behandlungsarm A, kann eine potenzielle nicht-proportionale Risikofunktion

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>beobachtet werden. Sollte dies zutreffend sein, wird ein gewichteter Log-Rank-Test verwendet. Die Gewichtung des Behandlungseffekts während des Zeitraums von 48 Tagen (basierend auf medianer Zeit von Leukapherese bis Infusion in den Studien KarMMa und KarMMa-2) nach Randomisierung, wird auf null gesetzt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS Analyse in Bezug auf interkurrenter Krankheitsprogression nach Randomisierung und vor Verabreichung der Studientherapien. Das Ereignis kann nur entfernt werden, wenn Patient:innen nach Intervention mindestens ein PR erreichten und die Infusion innerhalb von 48 Tagen nach Randomisierung stattfand. • Die PFS Analyse kann auch nach Ausschluss von Patient:innen mit signifikanten Protokollabweichungen durchgeführt werden. Die Definition der Protokollabweichungen muss vor Entblindung und Datenbanksperre erfolgen. • Für das OS wurden zur Berücksichtigung der Möglichkeit des Erhalts von Ide-Cel für Patient:innen aus Behandlungsarm B nach Krankheitsprogression, folgende Sensitivitätsanalysen vorgesehen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vergleich mittels 2-Stage-Weibull-Modell des Post-PFS Überlebens zwischen Patient:innen aus Behandlungsarm B mit Ide-Cel Gabe nach Krankheitsprogression und ohne Ide-Cel Gabe. ○ Vergleich mittels Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT) Methode.
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	<p>Datenschnitt: 28.04.2023</p> <p>a. Randomisiert wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Behandlungsarm A: 254 Patient:innen ○ Behandlungsarm B: 132 Patient:innen, wovon: <ul style="list-style-type: none"> - DPd: 43 Patient:innen - DVd: 7 Patient:innen - IRd: 22 Patient:innen - Kd: 30 Patient:innen - EPd: 30 Patient:innen <p>b. Die Behandlung erhielten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Behandlungsarm A: 225 Patient:innen erhielten eine Infusion mit Ide-Cel ○ Behandlungsarm B: 126 Patient:innen erhielten die Vergleichsintervention <p>c. Ausgewertet wurden in der Analyse des primären Endpunktes PFS:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Behandlungsarm A: 254 Patient:innen ○ Behandlungsarm B: 132 Patient:innen
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Datenschnitt: 28.04.2023 a. Behandlungsarm A: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patient:innen mit Studienabbruch Gesamt: 118 <ul style="list-style-type: none"> - Tod: 94 - Lost-to-follow-up: 0 - Ärztliche Entscheidung: 1 - Rückzug der Einverständniserklärung: 23 b. Behandlungsarm B: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patient:innen mit Studienabbruch Gesamt: 38 <ul style="list-style-type: none"> - Tod: 25 - Lost-to-follow-up: 0 - Ärztliche Entscheidung: 0 - Rückzug der Einverständniserklärung: 13
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 16.04.2019 Studienende: Studie ist noch laufend.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie ist noch laufend.
a: nach CONSORT 2010. ¹ : Eine Frau im gebärfähigen Alter ist definiert als eine Frau, welche 1) bereits den Zeitpunkt der Menarche erreicht hatte, 2) sich keiner Hysterektomie oder bilateralen Oophorektomie unterzogen hatte und 3) für mindestens 24 aufeinander folgende Monate nicht natürlich postmenopausal gewesen war (Amenorrhoe nach einer Krebstherapie hat die Gebärfähigkeit nicht ausgeschlossen) (d. h. sie hatte zu irgendeiner Zeit in den vorherigen 24 Monaten die Menstruation). ² : Echte Abstinenz war akzeptabel, wenn dies dem bevorzugten und üblichen Lebensstil des Patient:innen entsprach. Periodische Abstinenz (z. B. Kalender, Ovulation, symptothermale, post-ovulatorische Methoden) und Coitus interruptus waren nicht akzeptable Methoden der Kontrazeption. Abkürzungen: β-hCG: humanes Serum beta-Choriongonadotropin; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: Absolute Anzahl Neutrophiler Granulozyten; aPTT: Aktivierte partielle Thromboplastinzeit; AST: Aspartat-Aminotransferase; β-hCG: Beta-Choriongonadotropin; BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); BTZ: Bortezomib; BMI: Body Mass Index; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; CD: Cluster of Differentiation; CFZ: Carfilzomib; CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); CrCl: Kreatinin-Clearance; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); CTC: Zirkulierende Tumorzellen (Circulating Tumor Cells); COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; DSMB: Data Safety Monitoring Board; DARA: Daratumumab; dex: Dexamethason; DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); DPd: Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason; DVd: Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason; EE: Efficacy Evaluable; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-free Survival); ELO: Elotuzumab; EMP: Extramedulläres Plasmozytom; EPd: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FDA: Food and Drug Administration; FEV1: Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; FLC: Freie Leichtketten; HCG: HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio; HRQoL: Gesundheitsbezogene		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Lebensqualität (Health-related Quality of Life); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IMiD[®]: Immunmodulator; IMWG: International Myeloma Working Group; INR: International Normalized Ratio; IRC: Independent Review Committee; IRd: Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-Treat; i.v.: Intravenös; IXA: Ixazomib; Kd: Carfilzomib + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); LEN: Lenalidomid; MR: Minimales Ansprechen (Minimal Response); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); N: Gesamtanzahl; n: Anteil an Patienten; NGS: Next Generation Sequencing; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PBMC: Peripheral Blood Mononuclear Cells; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PI: Proteasominhibitor; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben bis zur zweiten objektiven Progression; PK: Pharmakokinetik; p.o.: Peroral; POEMS: Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein und Hautveränderungen; POM: Pomalidomid; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); RPSFT: Rank Preserving Structural Failure Time; RRMM: Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom; SaO₂: Sauerstoffsättigung; SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease); sPEP: Serumprotein Elektrophorese; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; TNM: Tumorgröße, Nodalstatus, Metastasierung; TTNT: Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie (Time-to-Next-Treatment); TTR: Zeit bis zum Ansprechen (Time-to-Response); UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; ULN: Obergrenze des Normalwertes (Upper Limit of Normal); uPEP: Urinprotein Elektrophorese; VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); ZNS: Zentralnervensystem</p>

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

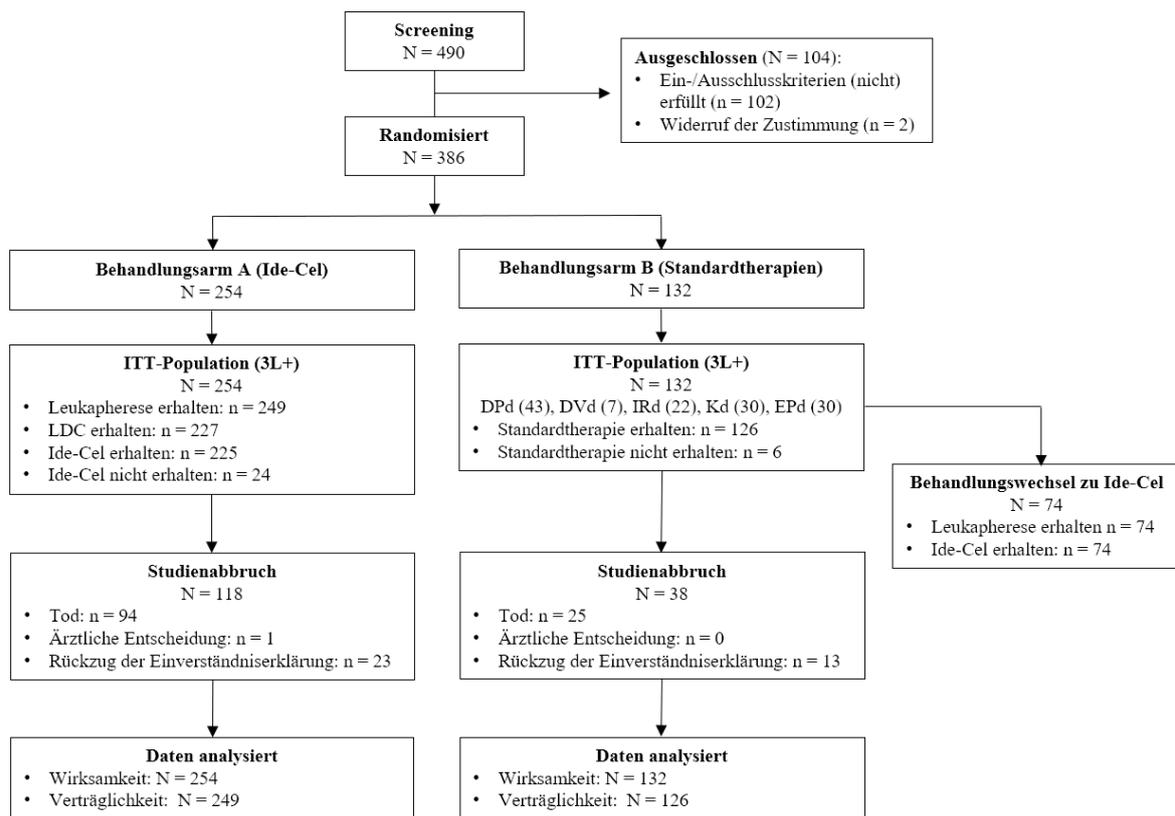


Abbildung 53: Flow-Chart der Studie KarMMa-3 zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 28.04.2023

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-103 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KarMMa-3

Studie: KarMMa-3

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht Stand: 26-Jan-2023	A
Studienprotokoll BBMM2121-MM-003 AMENDMENT No. 4.1 DE Stand: 08 Nov 2021	B
Statistischer Analyseplan Stand: 19 AUG 2021	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

KarMMa-3 ist eine randomisierte, offene Phase III-Studie. A,B,C

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde erzeugt mittels einer Interactive Response Technology (IRT) nach präspezifizierten Stratifizierungsfaktoren. A, B, C

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:

Die Gruppenzuteilung erfolgte durch ein unabhängiges IRT. A,B,C

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:

Es handelt sich um eine offene Phase III-Studie. A, B, C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Phase III-Studie. A, B, C

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im Studienreport berichteten Analysen wurden gemäß dem prospektiv erstellten SAP durchgeführt. A, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen. A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die formale Qualität der Studie KarMMa-3 ist im Sinne der evidenzbasierten Medizin (EbM) als sehr hoch anzusehen. Die Randomisierung erfolgte mittels eines IRT System nach präspezifizierten Stratifizierungsfaktoren. Die Patient:innen und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Die Beurteilung einzelner Endpunkte erfolgte teilweise verblindet, weshalb das offene Studiendesign nicht per se zu der Einschätzung führt, dass das Verzerrungspotential hoch ist, sondern separat auf Endpunktebene bewertet wird. Die Datenauswertung erfolgte verblindet. Die Ergebnisdarstellung gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet wurden. Es wurden keine sonstigen Faktoren identifiziert, die das Verzerrungspotential auf Studienebene beeinflussen. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. A, B, C

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Phase III-Studie. A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte anhand der ITT-Population. Diese schließt alle Patient:innen ein, die randomisiert wurden. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten. A, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes. Die im Studienreport berichteten Analysen wurden gemäß dem prospektiv erstellten SAP durchgeführt. A, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nach Krankheitsprogression bestand für geeignete Patient:innen aus Behandlungsarm B die Möglichkeit in Behandlungsarm A zu wechseln. B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde mit klar definierten, objektiven Kriterien erfasst, und ergebnisunabhängig auf Basis der ITT-Population ausgewertet. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Datenauswertung erfolgte verblindet. Der mögliche Behandlungswechsel aus dem Behandlungsarm B zu Behandlungsarm A verzerrt den Vergleich der Behandlungsarme. Es wurden keine sonstigen Faktoren, die zur Verzerrung führen können, identifiziert. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als hoch eingestuft. A,B,C

Endpunkt: Ansprechen gemäß IMWG Kriterien (Gesamtansprechen (ORR), Komplettes Ansprechen (CR), Zeit bis zum Ansprechen (TTR), Dauer des Ansprechens (DOR), MRD-Negativität)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung erfolgte durch ein unabhängiges, verblindetes Bewertungskomitee (IRC) nach IMWG Kriterien. A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte anhand der ITT-Population. Diese schließt alle Patient:innen ein, die randomisiert wurden. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten. A, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes. Die im Studienreport berichteten Analysen wurden gemäß dem prospektiv erstellten SAP durchgeführt. A, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde nach klar definierten Kriterien erfasst. Die Erhebung des Ansprechens erfolgte durch ein unabhängiges, verblindetes Bewertungskomitee (IRC) nach IMWG Kriterien. Die Beeinflussung hinsichtlich der Ergebnisse durch das Wissen um die Behandlung ist weder durch behandelnde Personen noch durch Patient:innen zu erwarten. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, in welcher alle randomisierten Patient:innen aufgenommen wurden. Die Datenauswertung erfolgte verblindet. Es lagen auch keine sonstigen Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene vor. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Ansprechen wird als niedrig eingestuft. A, B, C

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS) (PFS, Ereignisfreies Überleben (EFS), Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie (TTNT), PFS2)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung erfolgte durch ein unabhängiges, verblindetes Bewertungskomitee (IRC) nach IMWG Kriterien. A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte anhand der ITT-Population. Diese schließt alle Patient:innen ein, die randomisiert wurden. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten. A, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes. Die im Studienreport berichteten Analysen wurden gemäß dem prospektiv erstellten SAP durchgeführt. A, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde nach klar definierten Kriterien erfasst. Die Erhebung erfolgte durch ein unabhängiges, verblindetes Bewertungskomitee (IRC) nach IMWG Kriterien. Die Beeinflussung hinsichtlich der Ergebnisse durch das Wissen um die Behandlung ist weder durch behandelnde Personen noch durch Patient:innen zu erwarten. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, in welcher alle randomisierten Patient:innen aufgenommen wurden. Die Datenauswertung erfolgte verblindet. Es lagen auch keine sonstigen Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene vor. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben wird als niedrig eingestuft. A, B, C

Endpunkt: Symptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie KarMMa-3 ist eine offene Studie. A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte anhand der ITT-Population. Gemäß der verwendeten "Treatment-Policy-Strategie" wurden Daten nach Krankheitsprogression, Behandlungswechsel zu Ide-Cel und Abbruch der Behandlung aufgrund inakzeptabler Toxizität in die Analysen einbezogen. Die Rücklaufquoten anhand des zu erwarteten Rücklaufs pro Visite sind als hoch anzusehen (> 70 %). Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten. A, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes. Die im Studienreport berichteten Analysen wurden gemäß dem prospektiv erstellten SAP durchgeführt. A, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte unverblindet. Durch das Wissen der Patient:innen um die Behandlung bei der Selbsteinschätzung kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Gemäß der verwendeten "Treatment-Policy-Strategie" wurden Daten nach Krankheitsprogression, Behandlungswechsel zu Ide-Cel und Abbruch der Behandlung aufgrund inakzeptabler Toxizität in die Analysen einbezogen. Die Rücklaufquoten anhand des zu erwarteten Rücklaufs pro Visite sind als hoch anzusehen (> 70 %). Studienabbrüche wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Die Datenauswertung erfolgte verblindet. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Symptomatik wird als hoch eingestuft. A, B, C

Endpunkt: Gesundheitszustand gemessen anhand des EQ-5D-VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Phase III-Studie. A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte anhand der ITT-Population. Gemäß der verwendeten "Treatment-Policy-Strategie" wurden Daten nach Krankheitsprogression, Behandlungswechsel zu Ide-Cel und Abbruch der Behandlung aufgrund inakzeptabler Toxizität in die Analysen einbezogen. Die Rücklaufquoten anhand des zu erwarteten Rücklaufs pro Visite sind als hoch anzusehen (> 70 %). Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten. A, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes. Die im Studienreport berichteten Analysen wurden gemäß dem prospektiv erstellten SAP durchgeführt. A, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte unverblindet. Durch das Wissen der Patient:innen um die Behandlung bei der Selbsteinschätzung kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Die Auswertung erfolgte anhand der ITT-Population. Gemäß der verwendeten "Treatment-Policy-Strategie" wurden Daten nach Krankheitsprogression, Behandlungswechsel zu Ide-Cel und Abbruch der Behandlung aufgrund inakzeptabler Toxizität in die Analysen einbezogen. Die Rücklaufquoten anhand des zu erwarteten Rücklaufs pro Visite sind als hoch anzusehen (> 70 %). Studienabbrüche wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Die Datenauswertung erfolgte verblindet. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesundheitszustand wird als hoch eingestuft. A, B, C

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Phase-III Studie. A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte anhand der ITT-Population. Gemäß der verwendeten "Treatment-Policy-Strategie" wurden Daten nach Krankheitsprogression, Behandlungswechsel zu Ide-Cel und Abbruch der Behandlung aufgrund inakzeptabler Toxizität in die Analysen einbezogen. Die Rücklaufquoten anhand des zu erwarteten Rücklaufs pro Visite sind als hoch anzusehen (> 70 %). Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten. A, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes. Die im Studienreport berichteten Analysen wurden gemäß dem prospektiv erstellten SAP durchgeführt. A, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte unverblindet. Durch das Wissen der Patient:innen um die Behandlung bei der Selbsteinschätzung kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Die Auswertung erfolgte anhand der ITT-Population. Gemäß der verwendeten "Treatment-

Policy-Strategie" wurden Daten nach Krankheitsprogression, Behandlungswechsel zu Ide-Cel und Abbruch der Behandlung aufgrund inakzeptabler Toxizität in die Analysen einbezogen. Die Rücklaufquoten anhand des zu erwarteten Rücklaufs pro Visite sind als hoch anzusehen (> 70 %). Studienabbrüche wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Die Datenauswertung erfolgte verblindet. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird als hoch eingestuft. A, B, C

Endpunkt: Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse (UE), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE, Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI), schwerwiegende UESI, schwere UESI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie KarMMa-3 ist eine offene Studie. A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte anhand der behandelten Population, in welcher alle randomisierten Patient:innen eingeschlossen wurden, die in Behandlungsarm A zumindest eine Leukapherese und in Behandlungsarm B mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. A, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes. Die im Studienreport berichteten Analysen wurden gemäß dem prospektiv erstellten SAP durchgeführt. A, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nach Krankheitsprogression bestand für geeignete Patient:innen aus Behandlungsarm B die Möglichkeit in Behandlungsarm A zu wechseln. B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte unverblindet. UE wurden kodiert mittels MedDRA und die Einstufung des Schweregrads erfolgte nach NCI-CTCAE Kriterien. Das Wissen um die Behandlung durch Patient:innen und behandelnde Personen kann das Berichten von jeglichen UE verzerren, bei der Erhebung von schweren UE und SUE kann jedoch von einer hohen Objektivität ausgegangen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis der behandelten Population, welche alle randomisierten Patient:innen die eine Behandlung erhalten haben einschließt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Die Datenauswertung erfolgte verblindet. Der mögliche Behandlungswechsel aus dem Behandlungsarm B in den Behandlungsarm A verzerrt die Bewertung des Behandlungseffekts, da dieser Anteil an Patient:innen in die Ergebnisse der Nachbeobachtung für den Behandlungsarms B mit einfließen. Der Patientenfluss wurde im Studienbericht transparent dargestellt. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene vor. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Verträglichkeit wird als hoch eingestuft. A, B, C

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: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Analysen

Siehe Modul 4 Anhang 4-G