Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Idecabtagen vicleucel (Abecma)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 4 A

Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, 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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.12.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 5
Abbildungsverzeichnis ... 14
Abkürzungsverzeichnis ... 21
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 27
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 28
4.2 Methodik ... 43
4.2.1 Fragestellung ... 43
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 48
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 50
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 50
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 50
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 51
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 52
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 53
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 54
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 56
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 56
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 57
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika ... 57
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte ... 59
4.2.5.2.3 Berichtszeiträume ... 74
4.2.5.2.4 Analysepopulationen ... 75
4.2.5.2.5 Auswertung der Endpunkte ... 76
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 76
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 78
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 81
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 82
4.2.5.6.1 Herangezogene Studien für den indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator (ITC) ... 83
4.2.5.6.2 Selektion der relevanten Kohorten ... 86
4.2.5.6.3 Überprüfung der Vergleichbarkeit der Kohorten ... 90
4.2.5.6.4 Patientenrelevante Endpunkte ... 90
4.2.5.6.5 Statistische Methoden ... 96
4.2.5.6.5.1 Auswahl der Confounder ... 96
4.2.5.6.5.2 Verwendete statistische Methoden für die ITCs von Ide-Cel gegenüber den RWE Studien und der klinischen Studie MM-007 ... 98
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 101
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 101
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 101
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 101

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 103
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 105
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 105
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 106
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 107
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 107
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 110
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 111
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT ... 111
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 115
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 118
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 118
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 118
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 118
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 119
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 119
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 119
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 122
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 122
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 122
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 122
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 123
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 123
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 124
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 125
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 125
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 125
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 125
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 126
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 128
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 131
4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 132
4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 133
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 135
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 135
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 165
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 166
4.3.2.3.3.1 Mortalität (Gesamtüberleben) – weitere Untersuchungen ... 167
4.3.2.3.3.2 Ansprechen gemäß IMWG Kriterien – weitere Untersuchungen ... 173

4.3.2.3.3.3 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen 195
4.3.2.3.3.4 Symptomatik – weitere Untersuchungen 206
4.3.2.3.3.5 Gesundheitszustand – weitere Untersuchungen 240
4.3.2.3.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen . 249
4.3.2.3.3.7 Verträglichkeit – weitere Untersuchungen 272
4.3.2.3.3.8 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 305
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 305
4.3.2.4 Indirekte Vergleiche auf Basis weiterer Untersuchungen 307
4.3.2.4.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 307
4.3.2.4.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 307
4.3.2.4.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 309
4.3.2.4.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 310
4.3.2.4.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 311
4.3.2.4.1.5 Resultierender Studienpool: Studien für indirekte Vergleiche 312
4.3.2.4.2 Charakteristika der Studien für ITCs 316
4.3.2.4.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 316
4.3.2.4.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 376
4.3.2.4.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 377
4.3.2.4.3.1 Gesamtüberleben – indirekte Vergleiche aus weiteren Untersuchungen 377
4.3.2.4.3.2 Symptomatik – indirekte Vergleiche aus weiteren Untersuchungen 402
4.3.2.4.3.3 Gesundheitszustand – indirekte Vergleiche aus weiteren Untersuchungen 417
4.3.2.4.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – indirekte Vergleiche aus weiteren Untersuchungen 423
4.3.2.4.3.5 Verträglichkeit – indirekte Vergleiche aus weiteren Untersuchungen 435
4.3.2.4.3.6 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 443
4.3.2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus weiteren Untersuchungen 443
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 445
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 445
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 447
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 461
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 461
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 461
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 462
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 462
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 462
4.6 Referenzliste 464
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 474

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 478
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 480
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 482
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 487
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 596
Anhang 4-G : Weitere Analysen 650

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht der herangezogene Studien für die ITCs und deskriptiven Vergleiche 29
Tabelle 4-2: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen auf Endpunktebene aus den ITCs auf der Basis der Studien KarMMa, CRB-401, NDS-MM-003, PREAMBLE und MM-007 34
Tabelle 4-3: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen; deskriptive Gegenüberstellung der Ergebnisse zur Verträglichkeit aus den Studien KarMMa, CRB-401, MM-007, MM-003 und ELOQUENT-3 36
Tabelle 4-4: Übersicht der herangezogenen Evidenz für indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator (ITCs) 45
Tabelle 4-5: Übersicht der herangezogenen Evidenz für deskriptiven Vergleich der Endpunktkategorie Verträglichkeit 46
Tabelle 4-6: Dosis der Gesamtzahl CAR-positiver T-Zellen mit dem zugehörigen Dosisbereich der lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen (x 10^6) 47
Tabelle 4-7: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zu Ide-Cel (KarMMa und CRB-401) 49
Tabelle 4-8: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte für die Hauptanalysen in den Studien KarMMa und CRB-401 59
Tabelle 4-9: Zensierungsregeln der EMA und der FDA für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben 80
Tabelle 4-10: Übersicht der herangezogene Studien für die ITCs und deskriptiven Vergleiche 85
Tabelle 4-11: Einschlusskriterien der RWE Kohorte des ITC nach CA089-003 87
Tabelle 4-12: Selektion der RWE Kohorten für den ITC nach CA089-007 88
Tabelle 4-13: Selektion der ERRMM Kohorte für den ITC Ide-Cel vs. ERRMM Kohorte der Studie MM-007 89
Tabelle 4-14: Übersicht der ausgewerteten Endpunkte für die ITCs bzw. deskriptiven Vergleiche pro Studie 90
Tabelle 4-15: Übersicht der Indexdaten für die Kohorten der Ide-Cel Studien und der Studien NDS-MM-003, PREAMBLE, MM-007, MM-003 und ELOQUENT-3 95
Tabelle 4-16: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102
Tabelle 4-17: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103
Tabelle 4-18: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105

Tabelle 4-19: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106
Tabelle 4-20: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 107
Tabelle 4-21: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109
Tabelle 4-22: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110
Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110
Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 111
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 111
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 114
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114
Tabelle 4-28: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 115
Tabelle 4-29: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 117
Tabelle 4-30: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> 117
Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 119
Tabelle 4-32: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 120
Tabelle 4-33: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 120
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 120
Tabelle 4-35: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 121
Tabelle 4-36: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 123
Tabelle 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 123
Tabelle 4-38: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 124
Tabelle 4-39: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 124
Tabelle 4-40: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126
Tabelle 4-41: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 128

Tabelle 4-42: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 132

Tabelle 4-43: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133

Tabelle 4-44: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 134

Tabelle 4-45: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 137

Tabelle 4-46: Charakterisierung der Interventionen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140

Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie KarMMa mit dem zu bewertenden Arzneimittel 141

Tabelle 4-48: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie CRB-401 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 148

Tabelle 4-49: Übersicht zur medianen Nachbeobachtungsdauer für den zulassungskonforme Dosisbereich (300 – 450 x 10^6 CAR-positive T-Zellen) der Studie KarMMa 155

Tabelle 4-50: Übersicht zu Studienabbrüchen für die Studie KarMMa zum Datenschnitt vom 21.12.2020 157

Tabelle 4-51: Übersicht zur medianen Nachbeobachtungsdauer für die initiale Behandlung in der Studie CRB-401 161

Tabelle 4-52: Übersicht zu Studienabbrüchen für die Studie CRB-401 zum Datenschnitt vom 07.04.2020 164

Tabelle 4-53: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 165

Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 166

Tabelle 4-55: Operationalisierung von Gesamtüberleben in den Studien KarMMa und CRB-401 – weitere Untersuchungen 167

Tabelle 4-56: Ergebnisse für das **Gesamtüberleben** für die **Studien KarMMa und CRB-401** 169

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Ansprechen in den Studien KarMMa und CRB-401, gemäß IMWG Kriterien – weitere Untersuchungen 173

Tabelle 4-58: Ergebnisse für das **Gesamtansprechen** und das **Komplette Ansprechen oder besser** gemäß IRC-Bewertung nach den IMWG Kriterien für die **Studien KarMMa und CRB-401** 177

Tabelle 4-59: Ergebnisse für das **Beste Ansprechen** gemäß IRC-Bewertung nach den IMWG Kriterien für die **Studien KarMMa und CRB-401** 179

Tabelle 4-60: Ergebnisse für die **Zeit bis zum Ansprechen für Patienten mit mindestens einem partiellen Ansprechen** gemäß IRC-Bewertung nach den IMWG Kriterien für die **Studien KarMMa und CRB-401** 180

Tabelle 4-61: Ergebnisse für die **Zeit bis zum kompletten Ansprechen für Patienten mit mindestens einem kompletten Ansprechen** gemäß IRC-Bewertung nach den IMWG Kriterien für die **Studien KarMMa und CRB-401** 181

Tabelle 4-62: Ergebnisse für die **Dauer des Ansprechens für Patienten mit mindestens einem partiellen Ansprechen** gemäß IRC-Bewertung nach den IMWG Kriterien und EMA-Zensierungsregeln für die **Studien KarMMa und CRB-401**..... 184

Tabelle 4-63: Ergebnisse für die **Dauer des Ansprechens für Patienten mit mindestens einem kompletten Ansprechen** gemäß IRC-Bewertung nach den IMWG Kriterien und EMA-Zensierungsregeln für die **Studien KarMMa und CRB-401**..... 188

Tabelle 4-64: Ergebnisse zur **MRD-Negativitätsrate für Patienten mit MRD-Negativität und mindestens CR** für die **Studien KarMMa und CRB-401**..... 192

Tabelle 4-65: Ergebnisse zur **MRD-Negativität und mindestens CR** nach Zeitpunkt für die **Studien KarMMa und CRB-401**..... 193

Tabelle 4-66: Operationalisierung von Progressionsfreiem Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen..... 195

Tabelle 4-67: Ergebnisse für das **Progressionsfreie Überleben** gemäß IRC-Bewertung nach IMWG Kriterien und EMA-Zensierungsregeln für die **Studien KarMMa und CRB-401** 197

Tabelle 4-68: Ergebnisse zum Endpunkt **Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie** für die **Studie KarMMa**..... 201

Tabelle 4-69: Ergebnisse für die **Zeit bis zur Progression** gemäß IRC-Bewertung nach IMWG Kriterien und EMA-Zensierungsregeln für die **Studie KarMMa** 202

Tabelle 4-70: Ergebnisse für das **Progressionsfreie Überleben bis zur zweiten objektiven Progression oder Tod (PFS2**) für die **Studie KarMMa** 204

Tabelle 4-71: Operationalisierung von Symptomatik – weitere Untersuchungen 206

Tabelle 4-72: Rücklaufquoten für die Ide-Cel behandelte Population und für die zum jeweiligen Erfassungszeitpunkt in der Studie befindlichen Patienten (d. h. lebend und noch in der Studie) für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20..... 207

Tabelle 4-73: Ergebnisse für **Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen von EORTC QLQ-C30** für die **Studie KarMMa:** Responderanalyse (MID 10 Punkte)..... 210

Tabelle 4-74: Ergebnisse für **Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen von EORTC QLQ-MY20** für die **Studie KarMMa:** Responderanalyse (MID 10 Punkte)..... 219

Tabelle 4-75: Operationalisierung des Gesundheitszustandes – weitere Untersuchungen 240

Tabelle 4-76: Rücklaufquoten für die Ide-Cel behandelte Population für den Fragebogen EQ-5D (EQ-5D VAS) 241

Tabelle 4-77: Ergebnisse zum **Gesundheitszustand gemessen anhand der VAS des Fragebogens EQ-5D**: Responderanalyse (MID 7 Punkte) 243

Tabelle 4-78: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität – weitere Untersuchungen..... 249

Tabelle 4-79: Ergebnisse zur **Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen von EORTC QLQ-C30**: Responderanalyse (MID 10 Punkte)..... 250

Tabelle 4-80: Ergebnisse zur **Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen von EORTC QLQ-MY20**: Responderanalyse (MID 10 Punkte)..... 254

Tabelle 4-81: Operationalisierung von Verträglichkeit – weitere Untersuchungen..... 272

Tabelle 4-82: **Dauer der Beobachtungszeiträume** zur Verträglichkeit für die **Studien KarMMa und CRB-401**..... 276

Tabelle 4-83: Ergebnisse zu **Jegliche unerwünschte Ereignisse** nach NCI CTCAE Kriterien für die **Studien KarMMa und CRB-401**..... 277

Tabelle 4-84: Ergebnisse zu **Unerwünschten Ereignissen** (unabhängig vom Schweregrad), **die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten** nach SOC und PT für die **Studie KarMMa**..... 281

Tabelle 4-85: Ergebnisse zu **Unerwünschten Ereignissen** (unabhängig vom Schweregrad), **die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten** nach SOC und PT für die **Studie CRB-401** 285

Tabelle 4-86: Ergebnisse zu **Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen** (unabhängig vom Schweregrad), **die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten** nach SOC und PT für die **Studie KarMMa**..... 289

Tabelle 4-87: Ergebnisse zu **Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen** (unabhängig vom Schweregrad), **die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten** nach SOC und PT für die **Studie CRB-401** 290

Tabelle 4-88: Ergebnisse zu **Schweren unerwünschten Ereignissen** (CTCAE-Grad ≥ 3), **die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten** nach SOC und PT für die **Studie KarMMa**..... 292

Tabelle 4-89: Ergebnisse zu **Schweren unerwünschten Ereignissen** (CTCAE Grad ≥ 3), **die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten** nach SOC und PT für die **Studie CRB-401**..... 293

Tabelle 4-90: Ergebnisse zu **Unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse** (unabhängig vom Schweregrad) für die **Studie KarMMa**..... 298

Tabelle 4-91: Ergebnisse zu **Unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse** (unabhängig vom Schweregrad) für die **Studie CRB-401** 299

Tabelle 4-92: Ergebnisse zu **Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse** für die **Studie KarMMa** 300

Tabelle 4-93: Ergebnisse zu Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse für die Studie CRB-401 301

Tabelle 4-94: Ergebnisse zu **Schweren unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse** (CTCAE Grad ≥ 3) für die **Studie KarMMa**..... 302

Tabelle 4-95: Ergebnisse zu **Schweren unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse nach Kategorie** (CTCAE Grad ≥ 3) für die **Studie CRB-401** 303

Tabelle 4-96: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche 307

Tabelle 4-97: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien für indirekte Vergleiche..... 309

Tabelle 4-98: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien für indirekte Vergleiche 310
Tabelle 4-99: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien für indirekte Vergleiche 311
Tabelle 4-100: Studienpool – Studien für indirekte Vergleiche 312
Tabelle 4-101: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien und daraus für ITCs gebildete Kohorten 317
Tabelle 4-102: Charakterisierung der Interventionen – Studien für indirekte Vergleiche 324
Tabelle 4-103: Übersicht zu den Therapien ab Indexdatum für die ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003 für ITC nach CA089-003 327
Tabelle 4-104: Übersicht zu den Therapien ab Indexdatum für die ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE für ITC nach CA089-007 332
Tabelle 4-105: Übersicht zu den Therapien ab Indexdatum für die ERRMM Kohorte der Studie MM-007 für den ITC Ide-Cel vs. ERRMM Kohorte aus MM-007 335
Tabelle 4-106: Übersicht und klinische Relevanz der identifizierten Confounder in RRMM 339
Tabelle 4-107: Finale Liste der berücksichtigten Confounder für den ITC nach CA089-003 340
Tabelle 4-108: Finale Liste der berücksichtigten Confounder für den ITC nach CA089-007 341
Tabelle 4-109: Charakterisierung der Vergleichskohorten – ITC nach CA089-003 342
Tabelle 4-110: Balance-Check vor und nach der Gewichtung der Confounder adjustiert für Trimmed Stabilized IPTW sowie vor und nach dem Propensity Score Matching für das Leukapherese Analyse Set (ITT) der Studie KarMMa und die ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003 für ITC nach CA089-003 347
Tabelle 4-111: Balance-Check vor und nach der Gewichtung der Confounder adjustiert für Trimmed Stabilized IPTW sowie vor und nach dem Propensity Score Matching für das Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie CRB-401 und die ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003 für ITC nach CA089-003 350
Tabelle 4-112: Übersicht zur medianen Nachbeobachtungsdauer für den ITC nach CA089-003 353
Tabelle 4-113: Übersicht zu Studienabbrüchen für ITC nach CA089-003 354
Tabelle 4-114: Charakterisierung der Vergleichskohorten – ITC nach CA089-007 355
Tabelle 4-115: Balance-Check vor und nach der Gewichtung der Confounder adjustiert für Stabilized IPTW sowie vor und nach dem Propensity Score Matching für das Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie KarMMa und die ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE für ITC nach CA089-007 359
Tabelle 4-116: Balance-Check vor und nach der Gewichtung der Confounder adjustiert für Stabilized IPTW sowie vor und nach dem Propensity Matching für das Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie CRB-401 und die ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE für ITC nach CA089-007 361

Tabelle 4-117: Übersicht zur medianen Nachbeobachtungsdauer für den ITC nach CA089-007 364
Tabelle 4-118: Übersicht zu Studienabbrüchen für den ITC nach CA089-007 365
Tabelle 4-119: Charakterisierung der Vergleichskohorten – Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie KarMMa und ERRMM Kohorte der Studie MM-007 366
Tabelle 4-120: Charakterisierung der Vergleichskohorten– Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie CRB-401 und ERRMM Kohorte der Studie MM-007 367
Tabelle 4-121: Balance-Check vor und nach der Gewichtung der Confounder adjustiert für Stabilized IPTW sowie vor und nach dem Propensity Score Matching für das Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie KarMMa und die ERRMM Kohorte der Studie MM-007 für das Gesamtüberleben 369
Tabelle 4-122: Balance-Check vor und nach der Gewichtung der Confounder adjustiert für Stabilized IPTW sowie vor und nach dem Propensity Score Matching für das Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie CRB-401 und die ERRMM Kohorte der Studie MM-007 für das Gesamtüberleben 370
Tabelle 4-123: Übersicht zu den medianen Nachbeobachtungsdauern für den ITC Ide-Cel vs. ERRMM Kohorte der Studie MM-007 372
Tabelle 4-124: Übersicht zu den medianen Nachbeobachtungsdauern für den deskriptiven Vergleich Ide-Cel vs. Kohorte zum Abgleich des Sicherheitsprofils der Studie MM-007 372
Tabelle 4-125: Übersicht zu den medianen Nachbeobachtungsdauern für den deskriptiven Vergleich Ide-Cel vs. Kohorte zum Abgleich des Sicherheitsprofils der Studie MM-003 373
Tabelle 4-126: Übersicht zu den medianen Nachbeobachtungsdauern für den deskriptiven Vergleich Ide-Cel vs. Kohorte zum Abgleich des Sicherheitsprofils der Studie ELOUENT-3 374
Tabelle 4-127: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien für ITC nach CA089-003 und CA089-007 sowie deskriptive Vergleiche der Endpunktkategorie Verträglichkeit 376
Tabelle 4-128: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien für ITCs 377
Tabelle 4-129: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 378
Tabelle 4-130: Operationalisierung von Gesamtüberleben – indirekte Vergleiche aus weiteren Untersuchungen 379
Tabelle 4-131: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in weiteren Untersuchungen für indirekte Vergleiche 383
Tabelle 4-132: Ergebnisse des **ITC nach CA089-003** für das **Gesamtüberleben**: Ergebnisse der IPTW-Analyse 385
Tabelle 4-133: Ergebnisse des **ITC nach CA089-003** für das **Gesamtüberleben**: Sensitivitätsanalysen 390
Tabelle 4-134: Ergebnisse des **ITC nach CA089-007** für das **Gesamtüberleben**: Ergebnisse der IPTW Analyse 392
Tabelle 4-135: Ergebnisse des **ITC nach CA089-007** für das **Gesamtüberleben**: Sensitivitätsanalysen 394

Tabelle 4-136: Ergebnisse des **ITC Ide-Cel vs. ERRMM Kohorte aus MM-007** für das **Gesamtüberleben**: Ergebnisse der IPTW Analyse 397

Tabelle 4-137: Ergebnisse des **ITC Ide-Cel vs. ERRMM Kohorte der Studie MM-007** für das **Gesamtüberleben**: Sensitivitätsanalysen 400

Tabelle 4-138: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 402

Tabelle 4-139: Operationalisierung der Symptomatik – indirekte Vergleiche aus weiteren Untersuchungen 403

Tabelle 4-140: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik in weiteren Untersuchungen für indirekte Vergleiche 404

Tabelle 4-141: Rücklaufquoten für die ERRMM Kohorte und für die zum jeweiligen Erfassungszeitpunkt in der Studie befindlichen Patienten der ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 405

Tabelle 4-142: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 417

Tabelle 4-143: Operationalisierung des Gesundheitszustands – indirekte Vergleiche aus weiteren Untersuchungen 418

Tabelle 4-144: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand gemessen anhand der VAS des Fragenbogens EQ-5D VAS in weiteren Untersuchungen für indirekte Vergleiche 419

Tabelle 4-145: Rücklaufquoten für die ERRMM Kohorte und die zum jeweiligen Erfassungszeitpunkt in der Studie befindlichen Patienten der ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE für die VAS des Fragebogens EQ-5D 420

Tabelle 4-146: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 423

Tabelle 4-147: Operationalisierung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität – indirekte Vergleiche aus weiteren Untersuchungen 423

Tabelle 4-148: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität in weiteren Untersuchungen für indirekte Vergleiche 425

Tabelle 4-149: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 435

Tabelle 4-150: Operationalisierung der Verträglichkeit – Deskriptive Vergleiche aus weiteren Untersuchungen 435

Tabelle 4-151: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in weiteren Untersuchungen für indirekte Vergleiche 439

Tabelle 4-152: Ergebnisse des **deskriptiven Vergleichs der Leukapherese Analyse-Sets (ITT) der Studien KarMMa und CRB-401 mit den Kohorten zum Abgleich des Sicherheitsprofils der Studien MM-007, MM-003, und ELOQUENT-3** zur **Verträglichkeit** 442

Tabelle 4-153: Übersicht der herangezogene Studien für die ITCs und deskriptiven Vergleiche 450

Tabelle 4-154: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen auf Endpunktebene aus den ITCs auf der Basis der Studien KarMMa, CRB-401, NDS-MM-003, PREAMBLE und MM-007 452
Tabelle 4-155: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen; deskriptive Gegenüberstellung der Ergebnisse zur Verträglichkeit aus den Studien KarMMa, CRB-401, MM-007, MM-003 und ELOQUENT-3 454
Tabelle 4-156 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> . 488
Tabelle 4-157 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie BB2121-MM-001 (KarMMa) 490
Tabelle 4-158 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie CRB-401 514
Tabelle 4-159 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie CA089-003 538
Tabelle 4-160 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie CA089-007 551
Tabelle 4-161 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MM-007 564
Tabelle 4-162 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MM-003 575
Tabelle 4-163 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ELOQUENT-3 585
Tabelle 4-164 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BB2121-MM-001 (KarMMa) 597
Tabelle 4-165 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CRB-401 605
Tabelle 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MM-007 612
Tabelle 4-167 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MM-003 622
Tabelle 4-168 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ELOQUENT-3 633

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Forest Plot für die Zusammenfassung der ITCs für das Gesamtüberleben 37

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104

Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 129

Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 130

Abbildung 5: Studienschema der Studie KarMMa – Vorbehandlungs- und Behandlungsphase 152

Abbildung 6: Studienschema und Zeitlinien der Studie CRB-401 159

Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve für das **Gesamtüberleben** für die **Studie KarMMa: Leukapherese Analyse-Set (ITT)** (Datenschnitt 21.12.2020) 171

Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für das **Gesamtüberleben** für die **Studie CRB-401: Leukapherese Analyse-Set (ITT)** (Datenschnitt 07.04.2020) 172

Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve für die **Dauer des Ansprechens** für Patienten, die **mindestens ein partielles Ansprechen** erreicht haben, gemäß IRC-Bewertung nach IMWG Kriterien und EMA-Zensierungsregeln für die **Studie KarMMa: Ide-Cel behandelte Population** (Datenschnitt 21.12.2020) 186

Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für die **Dauer des Ansprechens** für Patienten, die **mindestens ein partielles Ansprechen** erreicht haben, gemäß IRC-Bewertung nach IMWG Kriterien und EMA-Zensierungsregeln für die **Studie CRB-401: Ide-Cel behandelte Population** (Datenschnitt 07.04.2020) 187

Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve für die **Dauer des Ansprechens** für Patienten, die **mindestens ein komplettes Ansprechen** erreicht haben, gemäß IRC-Bewertung nach IMWG Kriterien und EMA-Zensierungsregeln für die **Studie KarMMa: Ide-Cel behandelte Population** (Datenschnitt 21.12.2020) 190

Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve für die **Dauer des Ansprechens** für Patienten, die **mindestens ein komplettes Ansprechen** erreicht haben, gemäß IRC-Bewertung nach IMWG Kriterien und EMA-Zensierungsregeln für die **Studie CRB-401: Ide-Cel behandelte Population** (Datenschnitt 07.04.2020) 191

Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve für das **Progressionsfreie Überleben** gemäß IRC-Bewertung nach IMWG Kriterien und EMA-Zensierungsregeln für die **Studie KarMMa: Leukapherese Analyse-Set (ITT)** (Datenschnitt 21.12.2020) 200

Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve für das **Progressionsfreie Überleben** gemäß IRC-Bewertung nach IMWG Kriterien und EMA-Zensierungsregeln für die **Studie CRB-401: Leukapherese Analyse-Set (ITT)** (Datenschnitt 07.04.2020) 201

Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurve für die **Zeit bis zur Progression** gemäß IRC-Bewertung nach IMWG Kriterien und EMA-Zensierungsregeln für die **Studie KarMMa: Ide-Cel behandelte Population** (Datenschnitt 21.12.2020) 203

Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve für das **PFS2** für die **Studie KarMMa: Ide-Cel behandelte Population** (Datenschnitt 21.12.2020) 205

Abbildung 17: Responderanalyse mit der **Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30** (MID 10 Punkte) für die PRO Analysepopulation der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020) 225

Abbildung 18: Responderanalyse der **Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30** (MID 10 Punkte) für die PRO Analysepopulation der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020) 225

Abbildung 19: Responderanalyse der **Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30** (MID 10 Punkte) für die PRO Analysepopulation der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020) 226

Abbildung 20: Responderanalyse der **Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30** (MID 10 Punkte) für die PRO Analysepopulation der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020) 226

Abbildung 21: Responderanalyse der **Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30** (MID 10 Punkte) für die PRO Analysepopulation der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020) 227

Abbildung 22: Responderanalyse der **Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30** (MID 10 Punkte) für die PRO Analysepopulation der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020) 227

Abbildung 23: Responderanalyse der **Symptomskala Obstipation des EORTC QLQ-C30** (MID 10 Punkte) für die PRO Analysepopulation der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020) 228

Abbildung 24: Responderanalyse der **Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30** (MID 10 Punkte) für die PRO Analysepopulation der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020) 228

Abbildung 25: Responderanalyse der **Symptomskala Krankheitssymptome des EORTC QLQ-MY20** (MID 10 Punkte) für die PRO Analysepopulation der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020) 229

Abbildung 26: Responderanalyse der **Symptomskala Nebenwirkungen des EORTC QLQ-MY20** (MID 10 Punkte) für die PRO Analysepopulation der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020) 229

Abbildung 27: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline für die **Symptomskala Fatigue des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für die **PRO Analysepopulation der Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020) 231

Abbildung 28: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline für die **Symptomskala Schmerz des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für die **PRO Analysepopulation Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020) 231

Abbildung 29: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline für die **Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für die **PRO Analysepopulation Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020) 232

Abbildung 30: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline für die **Symptomskala Dyspnoe des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für die **PRO Analysepopulation Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020) 233

Abbildung 31: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline für die **Symptomskala Schlaflosigkeit des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für die **PRO Analysepopulation Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)..... 234

Abbildung 32: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline für die **PRO Analysepopulation Symptomskala Appetitlosigkeit des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für die **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)..... 235

Abbildung 33: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline für die **PRO Analysepopulation Symptomskala Obstipation des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für die **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)..... 236

Abbildung 34: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline für die **PRO Analysepopulation Symptomskala Diarrhö des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für die **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)..... 237

Abbildung 35: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline für die **PRO Analysepopulation Symptomskala Krankheitssymptome des Fragebogens EORTC QLQ-MY20** für die **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020) . 238

Abbildung 36: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline für die **PRO Analysepopulation Symptomskala Nebenwirkungen des Fragebogens EORTC QLQ-MY20** für die **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020) . 239

Abbildung 37: Responderanalyse zum **Gesundheitszustand** der Hauptanalyse (MID 7 Punkte) für die VAS des Fragebogens EQ-5D **PRO Analysepopulation der Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)..... 247

Abbildung 38: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline für die **VAS des Fragebogens EQ-5D** für die **PRO Analysepopulation** der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)..... 248

Abbildung 39: Responderanalyse für die **Funktionsskala Allgemeiner Gesundheitszustand des Fragebogens EORTC QLQ-C30** (MID 10 Punkte) für die **PRO Analysepopulation** der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020) 260

Abbildung 40: Responderanalyse für die **Funktionsskala Physische Funktion des Fragebogens EORTC QLQ-C30** (MID 10 Punkte) für die **PRO Analysepopulation** der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)..... 261

Abbildung 41: Responderanalyse für die **Funktionsskala Rollenfunktion des Fragebogens EORTC QLQ-C30** (MID 10 Punkte) für die **PRO Analysepopulation** der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)..... 261

Abbildung 42: Responderanalyse für die **Funktionsskala Kognitive Funktion des Fragebogens EORTC QLQ-C30** (MID 10 Punkte) für die **PRO Analysepopulation** der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)..... 262

Abbildung 43: Responderanalyse für die **Funktionsskala Emotionale Funktion des Fragebogens EORTC QLQ-C30** (MID 10 Punkte) für die **PRO Analysepopulation** der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)..... 262

Abbildung 44: Responderanalyse für die **Funktionsskala Soziale Funktion des Fragebogens EORTC QLQ-C30** (MID 10 Punkte) für die **PRO Analysepopulation** der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)..... 263

Abbildung 45: Responderanalyse für die **Funktionsskala Zukunftsperspektiven des Fragebogens EORTC QLQ-MY20** (MID 10 Punkte) für die **PRO Analysepopulation** der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)..... 263

Abbildung 46: Responderanalyse für die **Funktionsskala Körperbild des Fragebogens EORTC QLQ-MY20** (MID 10 Punkte) für die **PRO Analysepopulation** der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)..... 264

Abbildung 47: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline für die **Funktionsskala Allgemeiner Gesundheitszustand des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für die **PRO Analysepopulation** der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)..... 265

Abbildung 48: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline für die **Funktionsskala Physische Funktion des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für die **PRO Analysepopulation** der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)..... 266

Abbildung 49: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline für die **Funktionsskala Rollenfunktion des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für die **PRO Analysepopulation** der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)..... 267

Abbildung 50: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline für die **Funktionsskala Kognitive Funktion des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für die **PRO Analysepopulation** der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)..... 268

Abbildung 51: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline für die **Funktionsskala Emotionale Funktion des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für die **PRO Analysepopulation** der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)..... 269

Abbildung 52: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline für die **Funktionsskala Soziale Funktion des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für die **PRO Analysepopulation** der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)..... 270

Abbildung 53: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline für die **Funktionsskala Zukunftsperspektiven des Fragebogens EORTC QLQ-MY20** für die **PRO Analysepopulation** der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)..... 270

Abbildung 54: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline für die **Funktionsskala Körperbild des Fragebogens EORTC QLQ-MY20** für die **PRO Analysepopulation** der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)..... 271

Abbildung 55: Forest Plot mit Übersicht der ITCs für das Gesamtüberleben 384

Abbildung 56: Kaplan-Meier Kurve für den **ITC nach CA089-003 (Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie KarMMa vs. ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003) für das Gesamtüberleben**: Ergebnisse der IPTW Analyse
Abkürzungen: ERRMM: Eligible RRMM; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IPTW: Inverse probability of treatment weighting; ITC: Indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator (in diesem Dossier vereinfachend als Indirect Treatment Comparison bezeichnet); ITT:

Intention-to-Treat; RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom; vs.: versus 388

Abbildung 57: Kaplan-Meier Kurve für den **ITC nach CA089-003 (Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie CRB-401 vs. ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003) für das Gesamtüberleben:** Ergebnisse der IPTW Analyse Abkürzungen: ERRMM: Eligible RRMM; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IPTW: Inverse probability of treatment weighting; ITC: Indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator (in diesem Dossier vereinfachend als Indirect Treatment Comparison bezeichnet); ITT: Intention-to-Treat; RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom; vs.: versus 389

Abbildung 58: Kaplan-Meier Kurve für den **ITC nach CA089-007 (Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie KarMMa vs. ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE) für das Gesamtüberleben:** Ergebnisse der IPTW Analyse 393

Abbildung 59: Kaplan-Meier Kurve für den **ITC nach CA089-007 (Leukapherese Analyse-Set (ITT)) der Studie CRB-401 vs. ERRMM Kohorte der Studie) für das Gesamtüberleben:** Ergebnisse der IPTW Analyse 394

Abbildung 60: Kaplan-Meier Kurve für den **ITC Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie KarMMa vs. ERRMM Kohorte der Studie MM-007** für das **Gesamtüberleben**: Ergebnisse der IPTW Analyse 398

Abbildung 61: Kaplan-Meier Kurve für den **ITC des Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie CRB-401 vs. ERRMM Kohorte der Studie MM-007 für das Gesamtüberleben:** Ergebnisse der IPTW Analyse 399

Abbildung 62: Verlaufskurve der mittleren Scores über den zeitlichen Verlauf der **Symptomskala Fatigue des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für den **ITC nach CA089-007** 407

Abbildung 63: Verlaufskurve der mittleren Scorewerte über den zeitlichen Verlauf der **Symptomskala Schmerz des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für den **ITC nach CA089-007** 408

Abbildung 64: Verlaufskurve der mittleren Scorewerte über den zeitlichen Verlauf der **Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für den **ITC nach CA089-007** 409

Abbildung 65: Verlaufskurve der mittleren Scorewerte über den zeitlichen Verlauf der **Symptomskala Dyspnoe des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für den **ITC nach CA089-007** 410

Abbildung 66: Verlaufskurve der mittleren Scorewerte über den zeitlichen Verlauf der **Symptomskala Schlaflosigkeit des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für den **ITC nach CA089-007** 411

Abbildung 67: Verlaufskurve der mittleren Scorewerte über den zeitlichen Verlauf der **Symptomskala Appetitlosigkeit des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für den **ITC nach CA089-007** 412

Abbildung 68: Verlaufskurve der mittleren Scorewerte über den zeitlichen Verlauf der **Symptomskala Obstipation des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für den **ITC nach CA089-007** 413

Abbildung 69: Verlaufskurve der mittleren Scorewerte über den zeitlichen Verlauf der **Symptomskala Diarrhö des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für den **ITC nach CA089-007** 414

Abbildung 70: Verlaufskurve der mittleren Scorewerte über den zeitlichen Verlauf der **Symptomskala Krankheitssymptome des Fragebogens EORTC QLQ-MY20** für den **ITC nach CA089-007** 415

Abbildung 71: Verlaufskurve der mittleren Scorewerte über den zeitlichen Verlauf der **Symptomskala Nebenwirkungen des Fragebogens EORTC QLQ-MY20** für den **ITC nach CA089-007** 416

Abbildung 72: Verlaufskurve der mittleren Scores über den zeitlichen Verlauf der **VAS des Fragebogens EQ-5D** für den **ITC nach CA089-007** 422

Abbildung 73: Verlaufskurve der mittleren Scorewerte über den zeitlichen Verlauf der **Funktionsskala Allgemeiner Gesundheitszustand des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für den **ITC nach CA089-007** 427

Abbildung 74: Verlaufskurve der mittleren Scorewerte über den zeitlichen Verlauf der **Funktionsskala Physische Funktion des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für den **ITC nach CA089-007** 428

Abbildung 75: Verlaufskurve der mittleren Scorewerte über den zeitlichen Verlauf der **Funktionsskala Rollenfunktion des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für den **ITC nach CA089-007** 429

Abbildung 76: Verlaufskurve der mittleren Scorewerte über den zeitlichen Verlauf der **Funktionsskala Kognitive Funktion des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für den **ITC nach CA089-007** 430

Abbildung 77: Verlaufskurve der mittleren Scorewerte über den zeitlichen Verlauf der **Funktionsskala Emotionale Funktion des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für den **ITC nach CA089-007** 431

Abbildung 78: Verlaufskurve der mittleren Scorewerte über den zeitlichen Verlauf der **Funktionsskala Soziale Funktion des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für den **ITC nach CA089-007** 432

Abbildung 79: Verlaufskurve der mittleren Scorewerte über den zeitlichen Verlauf der **Funktionsskala Zukunftsperspektiven des Fragebogens EORTC QLQ-MY20** für den **ITC nach CA089-007** 433

Abbildung 80: Verlaufskurve der mittleren Scorewerte über den zeitlichen Verlauf der **Funktionsskala Körperbild des Fragebogens EORTC QLQ-MY20** für den **ITC nach CA089-007** 434

Abbildung 81: Forest Plot für die Zusammenfassung der ITCs für das Gesamtüberleben 455

Abbildung 82 (Anhang): Flow-Chart der Studie BB2121-MM-001 (KarMMa) zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts vom 16.10.2019 506

Abbildung 83 (Anhang): Flow-Chart der Studie BB2121-MM-001 (KarMMa) zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 14.01.2020 508

Abbildung 84 (Anhang): Flow-Chart der Studie BB2121-MM-001 (KarMMa) zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 07.04.2020 510

Abbildung 85 (Anhang): Flow-Chart der Studie BB2121-MM-001 (KarMMa) zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 21.12.2020 512
Abbildung 86: Wahrscheinlichkeit der Dosiseskalation für 3+3 Schema 523
Abbildung 87 (Anhang): Flow-Chart der Studie CRB-401 zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 22.07.2019 533
Abbildung 88 (Anhang): Flow-Chart der Studie CRB-401 zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 14.01.2020 535
Abbildung 89 (Anhang): Flow-Chart der Studie CRB-401 zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 07.04.2020 537
Abbildung 90 (Anhang): Flow-Chart der Studie NDS-MM-003 550
Abbildung 91 (Anhang): Flow-Chart der MM-007 zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 26.10.2017 573
Abbildung 92 (Anhang): Flow-Chart der MM-007 zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 15.09.2018 574
Abbildung 93 (Anhang): Flow-Chart der MM-003 zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 01.09.2013 583
Abbildung 4-94 (Anhang): Flow-Chart für die Studie CA204-125 (ELOQUENT-3) zum Datenschnitt von Februar 2021 595

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A	Ausschlusskriterium
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIS/AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AWG	Anwendungsgebiet
BCMA	B-Zell-Reifungsantigen (B-cell maturation antigen)
BOR	Bestes Ansprechen (Best Overall Response)
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAR	Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor)
CD	Cluster of Differentiation
CI	Konfidenzintervall (Convidence Interval)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrom)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CTC	Common Terminology Criteria
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
del	Deletion
d. h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dL	Deziliter
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
DPd	Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason
DVd	Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason
E	Einschlusskriterium
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eCRF	Elektronisches Fallberichtsformular (Electronic case report form)
EE	Efficacy Evaluable

Abkürzung	Bedeutung
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database®
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
EQ-5D VAS	EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale
ERRMM	Eligible RRMM
EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment
FDA	Food and Drug Administration
FIH	First-in-human
FLC	Freie Leichtketten (Free Light Chain)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GM	genmodifiziert
GRN	Guardian Research Network
GvHD	Graft-versus-Host-Erkrankung (Graft-versus-Host-Disease)
h	Stunde (hour)
HAV	Hepatitis-A-Virus
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HD-Dex	Hochdosiertes Dexamethason (High Dose Dexamethasone)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLGT	Gruppenbezeichnung der hohen Ebene (High Level Group Term)
HLT	Begriff hoher Ebene (High Level Term)
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment
ICER	Institute for Clinical and Economic Review
ICF	Einverständniserklärung (Informed Consent Form);

Abkürzung	Bedeutung
ICTRP Search Portal	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Ide-Cel	Idecabtagen vicleucel
IMiD®	Immunmodulator
IMWG	International Myeloma Working Group
inkl.	inklusive
IPTW	Inverse Probability of Treatment Weighting
IQWIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRAC	Independent Response Adjudication Committee
IRC	Independent Response Committee
IRd	Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason
ISS	International Staging System
ITC	Indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator (in diesem Dossier vereinfachend als Indirect Treatment Comparison bezeichnet)
ITT	Intention-to-Treat
IV	Inverse Variance
i.v.	Intravenös
IVRS/IWRS	Interactive Voice/Web Response System
k.A.	Keine Angabe
Kd	Carfilzomib + Dexamethason
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
LDC	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy)
LD-Dex	Niedrigdosiertes Dexamethason (Low Dose Dexamethasone)
LTFU	Long-term Follow-up
m	Männlich
m^2	Quadratmeter
mAb	Monoklonaler Antikörper
MAS	Makrophages Aktivierungssyndrom (Macrophage Activation Syndrom)

Abkürzung	Bedeutung
MAIC	Matching-adjustierter indirekter Vergleich (Matching-adjusted indirect comparison)
Max.	Maximum
MDASI-MM	MD Anderson Symptom Inventory Multiple Myeloma Module
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference
Min.	Minimum
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MOA	Wirkmechansimus (Mode of Action)
M-Protein	Monoklonales Paraprotein
MR	Minimales Ansprechen (Minimal Response)
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTD	Maximal verträgliche Dosis (Maximum tolerated dose)
MW	Mittelwert
n/N	Anzahl Patienten / Anzahl Patienten in der Analysepopulation
n. b.	Nicht berechenbar
NCI	National Cancer Institute
n. e.	Nicht erreicht
NGS	Next Generation Sequencing
NICE	National Health for Health and Care Excellence
No.	Anzahl
ORR	Gesamtansprechrate (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PBMC	Mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (Peripheral Blood Mononuclear Cells)
PD	Krankheitsprogression (Progressive Disease)
Pd	Pomalidomid + Dexamethason

Abkürzung	Bedeutung
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
PFS2	Progressionsfreies Überleben bis zur zweiten objektiven Progression oder Tod
PI	Proteasominhibitor
PK	Pharmakokinetik
p. o.	Peroral
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patient-Reported Outcome
PS	Propensity Score
PSM	Propensity Score Matching
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PVd	Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason
qd	quaque die
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RP2D	Empfohlene Dosierung für die Phase II (150 – 450 x 10^6 CAR-positive T-Zellen)
RRMM	Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom
RW	Real World
RWE	Real World Evidenz
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
sCR	Stringentes komplettes Ansprechen (Stringent Complete Response)
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLR	Systematische Literaturrecherche
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Standardised Mean Difference)
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STE	Surrogate Threshold Effects

Abkürzung	Bedeutung
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
t	Translokation
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTNT	Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie (Time-to-Next-Treatment)
TTP	Zeit bis zur Progression (Time-to-Progression)
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (Time-to-Response)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
ULN	Obergrenze des Normalbereichs (Upper limit of normal)
USA	Vereinigte Staaren von Amerika (United States of America)
VAS	Visual Analogue Scale
Vd	Bortezomib + Dexamethason
VerfO	Verfahrensordnung
VGPR	Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response)
vs.	Versus
w	Weiblich
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZSCT	Zinc sulfate concentration technique

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) ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators (IMiD®), eines Proteasominhibitors (PI) und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression (Progressive Disease, PD) gezeigt haben.

Ide-Cel ist ausgewiesen als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (ein sogenanntes „Orphan Drug“). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Als Vergleichstherapie zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist der Vergleichsarm der zulassungsbegründenden Studien heranzuziehen. Da die Zulassung von Ide-Cel ausschließlich auf nicht-vergleichenden Studien beruht, werden zur Einordnung und Quantifizierung des medizinischen Nutzens indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator, nachfolgend vereinfachend als Indirect Treatment Comparisons (ITCs) bezeichnet, gegenüber konventionellen Therapieoptionen herangezogen.

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist es, das Ausmaß des Zusatznutzens von Ide-Cel auf der Grundlage der Zulassung und unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte zu quantifizieren. In Einklang mit der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) werden sowohl das Ausmaß des Zusatznutzens als auch die Aussagekraft der verwendeten Nachweise beurteilt.

Datenquellen

Zur Beantwortung der Fragestellung werden sowohl die Ergebnisse der pivotalen Ide-Cel Studie KarMMa (BB2121-MM-001) als auch die Ergebnisse der für die Zulassung supportiv herangezogenen Studie CRB-401 berücksichtigt. Bei beiden Studien handelt es sich um nicht-vergleichende Studien. Somit erfolgte die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf der Grundlage mehrerer ITCs.

Für die Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde die Evidenz

- der Studie CA089-003 (Ide-Cel vs. retrospektive Real World Evidenz (RWE) Studie NDS-MM-003),
- der Studie CA089-007 (Ide-Cel vs. prospektive RWE Studie PREAMBLE),
- sowie des ITC Ide-Cel vs. eine Kohorte aus der klinischen randomisierten kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) OPTIMISMM (MM-007, Nachbeobachtungsphase)

herangezogen. Für die drei Studien NDS-MM-003, PREAMBLE und MM-007 liegen dem pharmazeutischen Unternehmer (pU) patientenindividuelle Daten vor, anhand welcher geeignete Kohorten für einen ITC zum Vergleich der Wirksamkeitsprofile gegenüber Ide-Cel gebildet wurden (siehe Tabelle 4-1). Diese für die ITCs gebildeten Kohorten werden als „Eligible RRMM“ (Eligible rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom, ERRMM) Kohorten bezeichnet und umfassen diejenigen Patienten der Studien NDS-MM-003, PREAMBLE und MM-007, die die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien der Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 erfüllten.

Für die Endpunkte der Nutzenkategorie Verträglichkeit wurden deskriptive Vergleiche zwischen Ide-Cel und konventionellen Therapieoptionen auf der Basis

- einer Kohorte aus der RCT OPTIMISMM (MM-007; erhoben während Interventionsphase der klinischen Studie),
- einer Kohorte aus der RCT NIMBUS (MM-003),
- einer Kohorte aus der RCT ELOQUENT-3 (CA204-125)

durchgeführt.

Die Daten der oben aufgeführten RCT wurden, aufgrund der besseren Vergleichbarkeit der Erhebungsstandards für unerwünschte Ereignisse innerhalb klinischer Studien im Vergleich zu RWE Studien, herangezogen. Für diese RCT lagen dem pU ebenfalls patientenindividuelle Daten vor, sodass geeignete Kohorten für einen Abgleich des Sicherheitsprofils von Ide-Cel gegenüber konventionellen Therapieoptionen gebildet werden konnten (siehe Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Übersicht der herangezogene Studien für die ITCs und deskriptiven Vergleiche

Vergleich	**Herangezogene Evidenz**	**Intervention und Vergleichstherapie**	**Nutzenkategorien patientenrelevanter Endpunkte**
Indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator (ITCs)			
CA089-003	- KarMMa (BB2121-MM-001)[a] - CRB-401[a] - ERRMM Kohorte aus NDS-MM-003	Ide-Cel vs. konventionelle Therapieoptionen	Mortalität
CA089-007	- KarMMa (BB2121-MM-001)[a] - CRB-401[a] - ERRMM Kohorte aus PREAMBLE	Ide-Cel vs. konventionelle Therapieoptionen	Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Vergleich	**Herangezogene Evidenz**	**Intervention und Vergleichstherapie**	**Nutzenkategorien patientenrelevanter Endpunkte**
Ide-Cel vs. ERRMM Kohorte aus MM-007	- KarMMa (BB2121-MM-001)[a] - CRB-401[a] - ERRMM Kohorte aus der OPTIMISMM (MM-007, Nach-beobachtungsphase)	Ide-Cel vs. konventionelle Therapieoptionen	Mortalität
Deskriptive Vergleiche			
Ide-Cel vs. Kohorte aus MM-007 zum Abgleich des Sicherheitsprofils	- KarMMa (BB2121-MM-001)[a] - CRB-401[a] - Kohorte aus OPTIMISMM (MM-007, erhoben während Interventionsphase der klinischen Studie) zum Abgleich des Sicherheitsprofils	Ide-Cel vs. konventionelle Therapieoptionen	Verträglichkeit
Ide-Cel vs. Kohorte aus MM-003 zum Abgleich des Sicherheitsprofils	- KarMMa (BB2121-MM-001)[a] - CRB-401[a] - Kohorte aus NIMBUS (MM-003) zum Abgleich des Sicherheitsprofils	Ide-Cel vs. konventionelle Therapieoptionen	Verträglichkeit
Ide-Cel vs. Kohorte aus ELOQUENT-3 zum Abgleich des Sicherheitsprofils	- KarMMa (BB2121-MM-001)[a] - CRB-401[a] - Kohorte aus ELOQUENT-3 (CA204-125) zum Abgleich des Sicherheitsprofils	Ide-Cel vs. konventionelle Therapieoptionen	Verträglichkeit

a: Für die durchgeführten Vergleiche wurde jeweils das Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 herangezogen.

Abkürzungen: ERRMM: Eligible RRMM; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITC: Indirect Treatment Comparison (im Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator); RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom; vs.: versus

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Um geeignete Studien zur Beantwortung der Fragestellung zu identifizieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen entsprechend dem Anwendungsgebiet (AWG) von Ide-Cel definiert. Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien ist in Abschnitt 4.2.2 dargestellt. Es erfolgte darauf basierend eine systematische Literaturrecherche für Ide-Cel, um relevante Studien für die Nutzenbewertung zu identifizieren. Da indirekte Vergleiche auf Basis patientenindividueller Daten die höchste Aussagekraft haben, und dem pU patientenindividuelle Daten für ITCs vorlagen, wurde auf eine separate systematische Literaturrecherche für bisher bekannte konventionelle Therapieoptionen im AWG des Multiplen Myeloms verzichtet.

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.

Um der methodischen Komplexität eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator gerecht zu werden, wurden verschiedene statistische Modelle und Sensitivitätsanalysen angewendet, um die Robustheit der Ergebnisse gegenüber methodischen Variationen zu belegen. Darüber hinaus wurden auf beiden Seiten des ITCs unterschiedliche Datenquellen (Studien) verwendet, sowohl für Ide-Cel als auch für die konventionelle Therapie, um die Homogenität der Effekte zu demonstrieren.

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien wurden für die herangezogenen nicht-randomisierte klinischen Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 anhand der Vorgaben des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statements beschrieben. Für die RWE Studien NDS-MM-003 und PREAMBLE wurde das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)-Statement und für die RCT MM-007, MM-003 und ELOQUENT-3 das Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement zur Beschreibung der Studien herangezogen. Die Darstellung erfolgt jeweils im Anhang 4-E. Die primären Informationsquellen waren, wenn verfügbar, das Studienprotokoll sowie der statistische Analyseplan und der Studienbericht der jeweiligen Studie. Zudem wurde der Patientenfluss gemäß dem CONSORT, TREND- bzw. STROBE-Flow-Chart dargestellt.

Für die Endpunkte Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden drei ITCs durchgeführt (nach CA089-003, nach CA089-007 und Ide-Cel vs. „ERRMM“ Kohorte aus MM-007). Da durch die fehlende Randomisierung der Studienteilnehmer der Einfluss von möglichen Confoundern das Ergebnis verzerren kann, wurde eine

systematische Literaturrecherche (SLR) mit anschließenden Experteninterviews durchgeführt, um relevante Confounder zu identifizieren. Für den ITC wurden anschließend verschiedene statistische Modelle und Sensitivitätsanalysen zur Adjustierung dieser möglichen Verzerrungen angewendet, die eine robuste Bewertung der Ergebnisse gewährleisten, und in den Studienprotokollen zu CA089-003 und CA089-007 präspezifiziert waren. Dieselbe Methodik wurde auch für den ITC von Ide-Cel gegenüber der ERRMM Kohorte aus MM-007 angewendet.

Gemäß Präspezifizierung im Statistischen Analyseplan (Statistical Analysis Plan, SAP) zu CA089-007 wurden vergleichende Analysen für die Endpunkte zur Morbidität und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität nur durchgeführt, wenn die Rücklaufquoten nach Indexdatum und im weiteren Verlauf bei mindestens 50 % lagen, um eine potenziell unverzerrte und valide Beurteilung der Analyseergebnisse gewährleisten zu können. Bei niedrigeren Rücklaufquoten als 50 % erfolgte eine Darstellung longitudinaler Daten zur Morbidität und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Für die Endpunkte der Nutzenkategorie Verträglichkeit wurden deskriptive Vergleiche gegenüber geeigneten Kohorten aus den klinischen Studien MM-007, MM-003 und ELOQUENT-3 durchgeführt. Ein adäquater Abgleich der Sicherheitsprofile der Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 gegenüber der Kohorten der aufgeführten klinischen Studien war aufgrund der systematischen Erhebung der Endpunkte zur Verträglichkeit in diesen klinischen Studien möglich. Für die RCT MM-007, MM-003 und ELOQUENT-3 lagen patientenindividuelle Daten vor, sodass geeignete Kohorten für einen Abgleich des Sicherheitsprofils gebildet werden konnten. Die deskriptiven Vergleiche stellen die bestmögliche Evidenz für einen Abgleich der Sicherheitsprofile von Ide-Cel gegenüber konventionellen Therapieoptionen dar. Daten zur Verträglichkeit lagen für die RWE Studie PREAMBLE sowie für die Interventionsphase der Studie MM-007 Daten vor. Für die Endpunkte zur Verträglichkeit ist ein ITC der Ide-Cel Studien im Vergleich zu der RWE Studie PREAMBLE aufgrund der unterschiedlichen Erhebungsstandards für unerwünschte Ereignisse nicht geeignet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für die Beantwortung der Fragestellung wurden sowohl die Ergebnisse der pivotalen Ide-Cel Studie KarMMa und die Ergebnisse der für die Zulassung supportiv herangezogenen Studie CRB-401 als auch die Ergebnisse des ITC nach CA089-003, des ITC nach CA089-007 und des ITC Ide-Cel vs. ERRMM Kohorte der Studie MM-007 dargestellt.

Die Aussagesicherheit der Ergebnisse des ITC nach CA089-003, des ITC nach CA089-007 und des ITC Ide-Cel vs. ERRMM Kohorte der Studie MM-007 sind trotz des Fehlens einer Randomisierung der Studienteilnehmer als hoch zu bewerten. Diese Einschätzung beruht auf

- der Präspezifizierung der verwendeten Methodik, um ein ergebnisgesteuertes Vorgehen auszuschließen,

- der Auswahl der Vergleichskohorten auf der Grundlage der wesentlichen Einschlusskriterien der Kohorten der Ide-Cel Studien und der Verteilung der Baseline-Charakteristika zur Gewährleistung einer annähernden Strukturgleichheit für den ITC,

- der Verwendung unterschiedlicher Datenquellen (Studien) sowohl für Ide-Cel als auch für die konventionellen Therapieoptionen,

- der Verwendung unterschiedlicher Methoden auf der Basis patientenindividueller Daten zum Matching und zur Adjustierung,

- robusten Ergebnissen und großen Effekten über alle Methoden und Datenquellen hinweg.

Die Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der Endpunkte sind ausführlich im Modul 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 **Anhaltspunkt** einzustufen.

In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ide-Cel gegenüber den konventionellen Therapieoptionen und das abgeleitete Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene zusammengefasst.

Tabelle 4-2: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen auf Endpunktebene aus den ITCs auf der Basis der Studien KarMMa, CRB-401, NDS-MM-003, PREAMBLE und MM-007

Nutzenkategorie	**Ide-Cel vs. Konventionelle Therapieoptionen**		**Ausmaß des Zusatznutzens**
Endpunkt **Vergleich**	**Median (in Monaten) [95 %-KI]** **Hazard Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**	
Mortalität: Gesamtüberleben[a] (Hauptanalyse[c])			
KarMMa	23,3 [20,2; 32,1]	-	-
CRB-401	35,3 [24,3; n. b.]	-	-
CA089-003 (KarMMa vs. ERRMM Kohorte der NDS-MM-003)	n. e. [n. e.; n. e.] vs. 13,8 [12,2; 15,4] 0,45 [0,27; 0,75]	0,0021	erheblich
CA089-003 (CRB-401 vs. ERRMM Kohorte der NDS-MM-003)	n. e. [n. e.; n. e.] vs. 13,9 [13,1; 14,7] 0,34 [0,14; 0,81]	0,0153	
CA089-007 (KarMMa vs. ERRMM Kohorte der PREAMBLE)	23,0 [19,6; 32,3] vs. 14,4 [5,3; 21,2] 0,35 [0,15; 0,78]	0,0103	
CA089-007 (CRB-401 vs. ERRMM Kohorte der PREAMBLE)	35,3 [24,3; n. e.] vs. 16,2 [5,5; 21,2] 0,18 [0,06; 0,53]	0,0019	
KarMMa vs. ERRMM Kohorte der Studie MM-007.	n. b. [17,9; n. b.] vs. 13,2 [6,1; 15,1] 0,36 [0,19; 0,68]	0,0017	
CRB-401 vs. ERRMM Kohorte der Studie MM-007	n. b. [17,0; n. b.] vs. 13,2 [6,1; 15,1] 0,18 [0,07; 0,43]	0,0002	
Morbidität: Symptomatik[b] (EORTC QLQ-C30 | EORTC QLQ-MY20)			
CA089-007 (KarMMa vs. PREAMBLE) In der Studie KarMMa zeigte sich nach der Behandlung mit Ide-Cel über den Beobachtungszeitraum eine klinisch relevante Verbesserung oder Stabilisierung[e] der mittleren Scorewerte der Symptomskalen beider Fragebögen, wobei bei Fatigue, Schmerz und den Krankheitssymptomen die Verbesserung überwiegt. Lediglich bei einem geringen Anteil der Patienten zeigte sich ein Hinweis auf eine Verschlechterung der krankheits- bzw. möglichen therapieassoziierten Symptomatik nach Behandlung mit Ide-Cel.[f]			nicht quantifizierbar
Morbidität: Gesundheitszustand[b] (EQ-5D VAS)			
CA089-007 (KarMMa vs. PREAMBLE) In der Studie KarMMa zeigte sich nach der Behandlung mit Ide-Cel über den Beobachtungszeitraum eine klinisch relevante Verbesserung oder Stabilisierung[e] der mittleren Scorewerte der EQ-5D VAS. Lediglich bei einem geringen Anteil der Patienten zeigte sich ein Hinweis auf eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes nach Behandlung mit Ide-Cel.[f]			nicht quantifizierbar

Nutzenkategorie	Ide-Cel vs. Konventionelle Therapieoptionen		Ausmaß des Zusatznutzens
Endpunkt **Vergleich**	**Median (in Monaten) [95 %-KI]** **Hazard Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**	
Morbidität: Gesundheitsbezogene Lebensqualität[b] (EORTC QLQ-C30)			
CA089-007 (KarMMa vs. PREAMBLE) In der Studie KarMMa zeigte sich nach Behandlung mit Ide-Cel über den Beobachtungszeitraum eine klinisch relevante Verbesserung oder Stabilisierung[e] der mittleren Scorewerte der Lebensqualitätsskalen beider Fragebögen. Lediglich bei einem geringen Anteil der Patienten zeigte sich ein Hinweis auf eine Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten nach Behandlung mit Ide-Cel.[f]			nicht quantifizierbar
Verträglichkeit			
Siehe Tabelle 4-3			nicht quantifizierbar

Für die ITCs wurde für die Studien NDS-MM-003, PREAMBLE und MM-007 jeweils der Datenschnitt mit der längsten Nachbeobachtungsdauer herangezogen, sowie für die Studien KarMMa und CRB-401 der Datenschnitt, der die dazu vergleichbarste Nachbeobachtungsdauer aufwies.

a: Die Auswertung der Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte auf Basis des Leukapherese Analyse-Sets (ITT) der Studien KarMMa und CRB-401, der ERRMM Kohorte der Studien NDS-MM-003, PREAMBLE und MM-007.

b: Die Auswertung der Endpunkte der Nutzenkategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität erfolgte auf Basis der PRO Analysepopulation der Studie KarMMa sowie der ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE.

c: HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell (mit den Faktoren aus dem PS Verfahren als Kovariaten, die im Balance-Check eine SMD von > 0,2 aufwiesen)

d: Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) Analyse

e: Stabilisierung bedeutet in diesem Zusammenhang, dass im Vergleich zu Baseline keine Veränderung auftrat.

e: Die Rücklaufquoten lagen für die Ide-Cel behandelte Population der Studie KarMMa bis einschließlich Monat zwei bei mindestens 70 % und lassen somit eine potenziell unverzerrte und valide Beurteilung der Ergebnisse zu. Aussagen zur Symptomatik, Gesundheitszustand und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität im weiteren zeitlichen Verlauf sind nur eingeschränkt interpretierbar. Da die Rücklaufquoten für die EORTC Fragebögen und für den EQ-5D-Fragebogen in der Studie PREAMBLE bereits nach Indexdatum und auch im späteren Verlauf unter 50 % blieben, und somit ein indirekter Vergleich keine potenziell unverzerrte und valide Beurteilung der Ergebnisse zulässt, erfolgte eine Darstellung von longitudinalen Daten der Symptomatik, des Gesundheitsstatus und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; 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; ERRMM: Eligible RRMM; HR: Hazard Ratio; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PS: Propensity Score; RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz (Standardised Mean Difference); vs.: versus

Tabelle 4-3: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen; deskriptive Gegenüberstellung der Ergebnisse zur Verträglichkeit aus den Studien KarMMa, CRB-401, MM-007, MM-003 und ELOQUENT-3

Nutzenkategorie								
Endpunkt	**Anteil der Patienten mit Ereignis**							
	Ide-Cel		**Konventionelle Therapieoptionen**					
	KarMMa	**CRB-401**	**MM-007**		**MM-003**		**ELOQUENT-3**	
	Ide-Cel	**Ide-Cel**	**PVd**	**Vd**	**Pd**	**HD-Dex**	**EPd**	**Pd**
Verträglichkeit[a]								
Patienten mit mindestens einem …								
UE, n/N (%)	135/136 (99,3)	42/42 (100)	63/63 (100)	73/75 (97,3)	288/290 (99,3)	142/143 (99,3)	45/47 (95,7)	37/38 (97,4)
SUE, n/N (%)	99/136 (72,8)	33/42 (78,6)	59/63 (93,7)	53/75 (70,7)	256/290 (88,3)	122/143 (85,3)	32/47 (68,1)	19/38 (50,0)
UE CTCAE-Grad ≥ 3[b]**,** n/N (%)	134/136 (98,5)	40/42 (95,2)	40/63 (63,5)	31/75 (41,3)	187/290 (64,5)	79/143 (55,2)	35/47 (74,5)	30/38 (78,9)

a: Die Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit erfolgte auf Grundlage der jeweiligen Leukapherese Analyse-Sets (ITT) der Studien KarMMa und CRB-401, und der jeweiligen gebildeten Kohorten zum Abgleich des Sicherheitsprofils der Studien MM-007, MM-003 und ELOQUENT-3.

b: Der Schweregrad des Zytokin-Freisetzungssyndroms wurde nach dem überarbeiteten Graduierungssystem von Lee et al. (2014) beurteilt.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;
EPd: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason; HD-Dex: Hochdosiertes Dexamethason (High Dose Dexamethasone); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; Pd: Pomalidomid + Dexamethason;
PVd: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib + Dexamethason

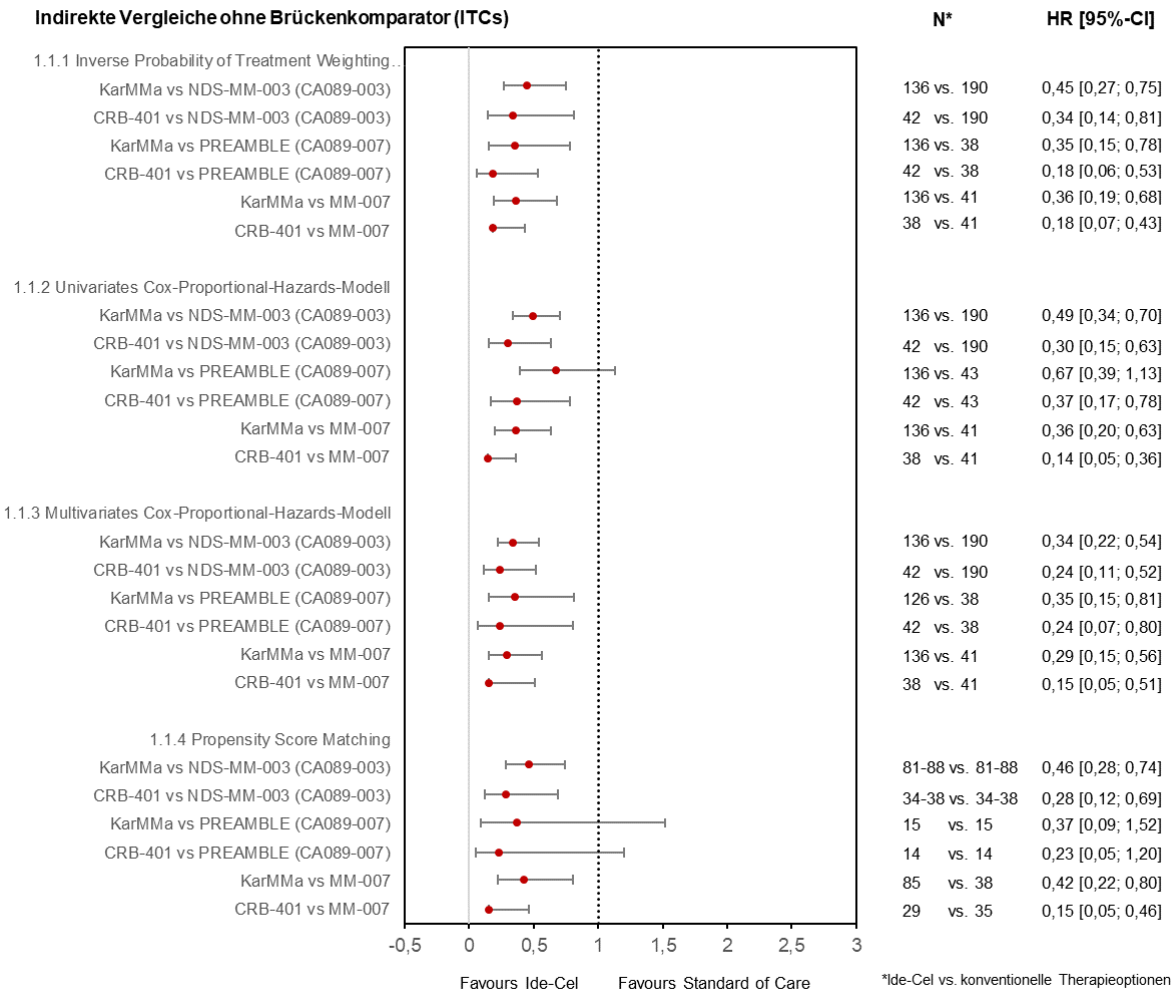


Abbildung 1: Forest Plot für die Zusammenfassung der ITCs für das Gesamtüberleben
CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); HR: Hazard Ratio; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; ITC: Indirect Treatment Comparison (in diesem Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator); N: Anzahl Patienten; vs.: versus

Mortalität

Die Gesamtschau der ITCs zum Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) zeigte auf der Basis der Hauptanalysen (für potenzielle Confounder adjustierten Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) Analysen) für beide Ide-Cel Studien und über alle externen Vergleichskohorten hinweg jeweils einen erheblichen, statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Ide-Cel im Vergleich zu konventionellen Therapieoptionen. Das mediane OS von Ide-Cel lag bei den ITCs in Leukapherese Analyse-Sets (ITT) der Studien KarMMa und CRB-401 gegenüber der Studien PREAMBLE und MM-007 zwischen 21 und 35 Monaten und damit um 8,6 bis 21 Monate über dem der Vergleichskohorten. Für alle durchgeführten ITCs nach IPTW Analyse konnten signifikante Effekte mit Hazard Ratios (HR) zwischen 0,18 und 0,45 beobachtet werden. Unter Berücksichtigung der Hauptanalysen reduzierte sich das

Sterberisiko durch Ide-Cel um 55 % bis 82 % (siehe Abbildung 1). Die beobachteten Effekte wiesen eine Größenordnung auf, die Verzerrungen, zu denen es aufgrund potenziell unbekannter Confounder kommen kann, ausschließen und interpretierbare Schätzung des Effektes und Beurteilung des Zusatznutzens erlauben.

In der Gesamtschau lieferten die durchgeführten Sensitivitätsanalysen der verwendeten (Adjustierungs-)Methoden (naive Vergleiche, multivariate Regression, Propensity Score Matching (PSM)) konsistente Ergebnisse, auch in Bezug auf die Größe des geschätzten Effekts. Für die Sensitivitätsanalysen zeigten sich eine Reduktion des Sterberisikos um 33 % bis 86 % mit Ide-Cel gegenüber konventionellen Therapieoptionen (siehe Abbildung 1).

Der in den ITCs gezeigte positive OS-Effekt wird durch zwei weitere wissenschaftliche Publikationen zu Matching-adjustierten indirekten Vergleichen (MAIC) zur Effektivität von Ide-Cel gegenüber konventionellen Therapieoptionen für Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Myelom, die bereits die drei Hauptsubstanzklassen der Myelom-Therapie (IMiD®, PI und Anti-CD38-Antikörper) erhalten haben, unterstützt. Diese zeigen für die Therapie mit Ide-Cel einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Überlebensvorteil (Rodriguez-Otero 2021; Shah 2020).

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Analysen des Gesamtüberlebens ist mittels Forest Plot in Abbildung 1 dargestellt und zeigt die Robustheit des Effektschätzers gegenüber methodischen Variationen und gegenüber Variationen hinsichtlich der verwendeten Studien auf beiden Seiten des ITCs (Ide-Cel vs. konventionelle Therapieoptionen). Die Konsistenz der Ergebnisse auch in Bezug auf die Größenordnung der beobachteten Effekte belegen einen Zusatznutzen für das Gesamtüberleben, der in seinem Ausmaß als **erheblich** einzustufen ist. In diesem Anwendungsgebiet mit stark vorbehandelten Patienten stellt dies eine bislang durch konventionelle Therapieoptionen nicht erreichte Verlängerung des Gesamtüberlebens dar und führt somit zu einer erheblichen Verbesserung der Prognose für stark vorbehandelte Patienten mit Multiplem Myelom.

Morbidität

Responderanalysen zu den Bewertungszeitpunkten in der Studie KarMMa zeigen, dass über alle Bewertungszeitpunkte, die überwiegende Mehrheit der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung oder Stabilisierung der Symptomskalen der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (56,1 % bis 86,9 % der Patienten nach Monat 1; 70,1 % bis 90,7 % nach Monat 2) und des Gesundheitsstatus, erhoben mittels der Visuellen Analog Skala des EuroQol 5 Dimensions Fragebogens (EQ-5D VAS), (77,8 % nach Monat 1; 76,2 % nach Monat 2) nach Behandlung mit Ide-Cel im Vergleich zur Ausgangssituation (Baseline) berichteten (siehe Tabelle 4-73, Tabelle 4-74, und Tabelle 4-77).

In der Studie KarMMa waren die Rücklaufquoten für die EORTC Fragebögen zur Messung der Symptomatik und der VAS des Fragebogens EQ-5D zur Messung des Gesundheitszustands mit mehr als 70 % bis zu Monat 2 hinreichend hoch, sodass aussagekräftige Rückschlüsse auf den Einfluss der Therapie mit Ide-Cel auf die Symptomatik und den Gesundheitsstatus der Patienten möglich waren. Lediglich ein geringer Anteil an Patienten berichtete über Verschlechterungen

bezüglich der krankheits- bzw. möglichen therapieassoziierten Symptomatik nach einer Behandlung mit Ide-Cel. Aussagen zur Symptomatik im weiteren zeitlichen Verlauf sind nur eingeschränkt interpretierbar. Da die Rücklaufquoten für die EORTC Fragebögen in der Studie PREAMBLE bereits nach Indexdatum und auch im späteren Verlauf unter 50 % blieben, und somit ein indirekter Vergleich keine aussagekräftigen Ergebnisse zulässt, erfolgte eine Darstellung von longitudinalen Daten aus der Studie KarMMa zur Symptomatik und zum Gesundheitsstatus (siehe Abbildung 17 bis Abbildung 26).

Zusammenfassend ist in der Studie KarMMa ab dem ersten Monat nach der Infusion mit Ide-Cel anhand der Symptomskalen des EORTC primär eine klinisch relevante Verbesserung oder Stabilisierung der krankheitsbedingten Symptomatik sowie eine Erhaltung des Gesundheitszustands gegenüber der Ausgangssituation zu Baseline, zu erkennen. Vor dem Hintergrund der progredienten Erkrankung ist dies als positiv zu werten und wird folglich als ein Zusatznutzen eingestuft, der in seinem Ausmaß jedoch nicht zu quantifizieren ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gleiches gilt für die Beurteilung des Zusatznutzens für den vom Patienten selbst berichteten Endpunkt zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die über den EORTC Fragebogen erhoben wurde. Die überwiegende Mehrheit der Patienten in der Studie KarMMa berichtete ab dem ersten Monat nach der Infusion mit Ide-Cel über klinisch relevante Verbesserungen oder eine Stabilisierung ihrer Lebensqualität und ihres körperlichen, sozialen, emotionalen und kognitiven Funktionsstatus, gemessen anhand der EORTC-Skalen (63,5 % bis 82,2 % der Patienten nach Monat 1; 78,3 % bis 91,6 % nach Monat 2) (siehe Abbildung 39 bis Abbildung 45). Vor dem Hintergrund der progredienten Erkrankung und der Therapieziele im vorliegenden AWG ist dies als positiv zu werten und wird folglich als Zusatznutzen eingestuft, der in seinem Ausmaß nicht zu quantifizieren ist.

Verträglichkeit

In den Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 wurde für alle Patienten der Ide-Cel behandelten Population im Berichtszeitraum von der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy, LDC) bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase (Follow-Up) mindestens ein UE berichtet. Der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden UE (SUE) lag in der Studie KarMMa bei 69,4 % und in der Studie CRB-401 bei 76,3 %. Bei 99,2 % der Patienten in der Studie KarMMa und 97,4 % der Patienten in der Studie CRB-401 traten UE vom Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥ 3 auf (siehe Tabelle 4-83). Bei den schweren UE mit CTCAE Grad ≥ 3 handelt es sich mehrheitlich um Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (KarMMa: 97,6 % bzw. CRB-401: 94,7 %), und dabei insbesondere um Neutropenie, Anämie oder Thrombozytopenie (siehe Tabelle 4-88 und Tabelle 4-90). Diese unerwünschten hämatologischen Ereignisse stellen, in der Indikation des Multiplen Myeloms, bekannte und im Versorgungsalltag behandelbare Nebenwirkungen dar. Die häufigsten UE – unabhängig vom Schweregrad – waren Neutropenien (KarMMa: 93,5 % bzw. CRB-401: 92,1 %), das Zytokin-Freisetzungssyndrom (84,7 % bzw. 92,1 %), Anämien (71,8 % bzw. 81,6 %) und Thrombozytopenien (65,3 % bzw. 76,3 %) (siehe Tabelle 4-85). Mit Ausnahme des

Zytokin-Freisetzungssyndroms, das mehrheitlich als nicht schwer klassifiziert wurde, wurden die genannten häufigen UE überwiegend als schwer eingestuft (siehe Tabelle 4-93).

Zur Darstellung der Verträglichkeit im Vergleich zu konventionellen Therapieoptionen wurden deskriptive Vergleiche zwischen dem jeweiligen Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studien KarMMa und CRB-401 und den Kohorten der RCT MM-007, MM-003 und ELOQUENT-3 durchgeführt. Über alle Kohorten und Therapieoptionen hinweg traten bei ebenso nahezu allen Patienten unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads auf (95,7 % bis 100 %) . Nach der Therapie mit Ide-Cel traten SUE mit einer Inzidenz von 72,8 % bzw. 78,6 % in der Studie KarMMa bzw. in der Studie CRB-401 auf und lagen damit im mittleren Bereich im Vergleich zu den herangezogenen konventionellen Therapieoptionen (siehe Tabelle 4-3 und Tabelle 4-152).

Schwere UE mit CTCAE Grad ≥ 3 traten in den Studien KarMMa und CRB-401 häufiger als bei den konventionellen Therapieoptionen auf (siehe Tabelle 4-3) und umfassen insbesondere Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, wie Anämien, Leukopenien, Lymphopenien, Neutropenien und Thrombozytopenien. Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems stellen keine neuen, unerwarteten Toxizitäten dar und treten auch bei konventionellen Therapieoptionen auf (siehe Anhang 4-G). Im Vergleich zu den betrachteten, konventionellen Therapieoptionen traten sensorische Neuropathien unter der Behandlung mit Ide-Cel seltener auf (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.7 und Anhang 4-G).

Insbesondere das Zytokin-Freisetzungssyndrom und die Neurotoxizität stellen CAR-T-Zelltherapie spezifische Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest, UESI) dar und traten unabhängig vom Schweregrad in der Studie KarMMa und in der Studie CRB-401 bei > 70,0 % der Patienten in der Ide-Cel behandelten Population im Berichtszeitraum von der LDC bis Ende des Follow-Up auf (siehe Tabelle 4-90 und Tabelle 4-91). Als schwerwiegende UESI und schwere UESI mit CTCAE Grad ≥ 3 traten das Zytokin-Freisetzungssyndrom und die Neurotoxizität – Breit[1] im selben Berichtszeitraum deutlich seltener auf. Schwerwiegende UESI wurden für das Zytokin-Freisetzungssyndrom für 16,1 % bzw. 17,7 % der Patienten und Neurotoxizität – Breit für 18,4 % bzw. 7,9 % der Studie KarMMa und CRB-401 berichtet. Schwere UESI mit (CTCAE) Grad ≥ 3 wurden für das Zytokin-Freisetzungssyndrom für 5,6 % bzw. 9,7 % der Patienten und Neurotoxizität – Breit für 14,5 % bzw. 18,4 % der Patienten in der Studie KarMMa und CRB-401 berichtet (siehe Tabelle 4-3 und Tabelle 4-93). Demzufolge wurde in beiden Ide-Cel Studien sowohl das Zytokin-Freisetzungssyndrom als auch die Neurotoxizitäten – Breit mehrheitlich als nicht schwer klassifiziert.

In der Zusammenschau zeigte sich für Ide-Cel ein für eine CAR-T-Zelltherapie erwartbares, bekanntes und handhabbares Sicherheitsprofil, welches CAR-T-Zelltherapie charakteristische

[1] Alle Unerwünschten Ereignisse nach Preferred Terms (PT) innerhalb der primären und sekundären Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) Erkrankungen des Nervensystems und Psychiatrische Erkrankungen

Nebenwirkungen umfasst, die sich primär auf einen begrenzten Zeitraum nach der Infusion von Ide-Cel beschränken und reversibel sind. Die mediane Zeit bis zur Rückbildung von Neutropenien mit CTCAE Grad 3 oder 4 betrug in der Ide-Cel behandelten Population der Studie KarMMa über alle Dosisstufen 2,0 Monate. Die mediane Zeit bis zur Rückbildung der Patienten von Thrombozytopenien mit CTCAE Grad 3 oder 4 betrug in der Ide-Cel behandelten Population der Studie KarMMa über alle Dosisstufen hinweg 3 Monate (Celgene 2021). Die CAR-T-Zelltherapiespezifischen unerwünschten Ereignisse des Zytokin-Freisetzungssyndroms und der Neurologische Toxizität – Fokussiert [2] traten in der Studie KarMMa (unabhängig vom Schweregrad, über alle Dosisstufen hinweg) mit einer medianen Dauer von lediglich 5 bzw. 4 Tagen auf (Celgene 2021).

Die deskriptiven Vergleiche stellen die beste verfügbare Evidenz hinsichtlich der Vergleiche der Verträglichkeit dar, sind aufgrund des deskriptiven Charakters und aufgrund von Unterschieden in den Patientencharakteristika zwischen den Kohorten der Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 und den gebildeten Kohorten zum Abgleich des Sicherheitsprofils der Studien MM-007, MM-003 und ELOQUENT-3 jedoch nur eingeschränkt interpretierbar. Anhand der deskriptiven Vergleiche können in der Folge nur eingeschränkt Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens gegenüber konventioneller Therapieoptionen getroffen werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das AWG von Ide-Cel umfasst die Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines IMiD®, PI und Anti-CD38-Antikörpers erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

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).

Aufgrund der komplexen Pathophysiologie erleiden die meisten Patienten selbst nach einer erfolgreichen Therapie unweigerlich Rezidive und werden zunehmend refraktär auf eingesetzte Wirkstoffe und deren Wirkmechanismen. Daraus ergibt sich ein für das Multiple Myelom typischer Krankheitsverlauf mit einem Wechsel zwischen Remission und Rezidiv, bei dem der

[2]Definition Neurotoxizität – Fokussiert: Ausgewählte unerwünschte Ereignisse nach PT der neurotoxikologischen Ereignisse, die von Celgene unter Berücksichtigung der biologischen/pharmakologischen Plausibilität einer Arzneimittel-Ereignis-Beziehung bestimmt wurden sowie bekannte Neurotoxizitäten, die im Zusammenhang mit der Medikamentenklasse der CAR-T-Zelltherapien berichtet wurden und mit den veröffentlichten Richtlinien für CAR-T-Enzephalopathie übereinstimmen, sowie nach klinischer Beurteilung.

Patient wiederholt und in immer kürzeren Abständen behandlungsbedürftig wird und eine Vielzahl von Therapielinien durchläuft. Für Patienten mit fortgeschrittener Myelomerkrankung und Rezidivsituation in späten Therapielinien nimmt das Ansprechen auf eine Therapie und das OS deutlich ab. Das mediane OS liegt prognostisch bei Patienten mit drei Vortherapien, die bereits mit einem IMiD®, PI und Anti-CD38-Antikörper behandelt wurden oder refraktär gegenüber diesen Therapien waren, bei 14,7 Monaten (Jagannath 2021). Zuletzt haben Hämatologen das OS bei Patienten mit drei Vortherapien, die bereits mit einem IMiD®, PI und Anti-CD38-Antikörper behandelt wurden auf lediglich 12 Monate geschätzt (Dhanasiri 2021). Bei Patienten, die bereits dreifach- oder vierfach refraktär sind, liegt das mediane OS bei 9,2 Monaten (Gandhi 2019).

Die Behandlungsoptionen sind vor allem in den späteren Therapielinien limitiert und ein etablierter einheitlicher Behandlungsstandard für Patienten, die bereits häufig gegen verfügbare Therapieoptionen resistent sind, steht derzeitig nicht zur Verfügung.

Es besteht ein hoher medizinischer Bedarf an neuen Therapieoptionen für die Gruppe von schwer vorbehandelten Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem IMiD®, PI und Anti-CD-38-Antikörper behandelt wurden, um einen nötigen Substanzklassenwechsel vornehmen zu können und zielführend den weiteren Krankheitsverlauf und die Prognose der Patienten erheblich zu verbessern. Zusätzlich stellen der Erhalt oder eine Verbesserung der Lebensqualität, für die langjährig und kontinuierlich therapierte Patienten, weitere wichtige Ziele der Therapie dar.

Ide-Cel ist die erste zugelassene autologe CAR-T-Zelltherapie für die Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms. Mit einem innovativen und neuen Wirkmechanismus kann Ide-Cel die hohen Anforderungen zur Deckung des therapeutischen Bedarfs erfüllen (siehe Abschnitt 3.2.2). Aus diesem Grund, und um Ide-Cel als Therapie mit bedeutendem Vorteil gegenüber bereits verfügbaren Therapien in einem AWG mit einem bislang ungedeckten therapeutischen Bedarf schneller zur Verfügung zu stellen, hat die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) Ide-Cel als Orphan Drug ausgewiesen und im Rahmen des PRIME-Schemas bewertet.

Zusammenfassend lässt sich auf der Basis der vorgelegten Evidenz der Zusatznutzen von Ide-Cel auch in seinem Ausmaß quantifizieren. Für Ide-Cel zeigte sich für erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapie, einschließlich eines IMiD®, eines PI und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, gegenüber konventionellen Therapieoptionen in der patientenrelevanten Endpunktkategorie

- **Mortalität:** eine erhebliche, bisher nicht erreichte Verlängerung des Gesamtüberlebens auf Basis statistisch signifikanter Vorteile gegenüber konventionellen Therapieoptionen,

- **Morbidität:** insgesamt eine klinisch relevante Stabilisierung oder Verbesserungen der krankheitsbezogenen Symptome und des Gesundheitszustandes, basierend auf den Ergebnissen longitudinaler Erhebungen patientenberichteter Endpunkte aus der Studie KarMMa,

- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**: insgesamt eine klinisch relevante Stabilisierung oder Verbesserung auf den EORTC-Lebensqualitäts- und Funktionsskalen,

- **Verträglichkeit:** ein für eine CAR-T-Zelltherapie erwartbares und bekanntes Sicherheitsprofil mit unerwünschten Ereignissen, die insgesamt gut handhabbar waren.

In der Zusammenschau der vorliegenden Ergebnisse ergibt sich ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen für Ide-Cel gegenüber den konventionellen Therapieoptionen.

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.

Idecabtagen vicleucel (Ide-Cel) ist ausgewiesen als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (ein sogenanntes „Orphan Drug“). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ide-Cel im zugelassenen Anwendungsgebiet (AWG) gegenüber den konventionellen Therapieoptionen als Vergleichstherapie. Ide-Cel erhielt die Zulassung für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators (IMiD®), eines Proteasominhibitors (PI) und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression (Progressive Disease, PD) gezeigt haben. In Einklang mit der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) werden sowohl das Ausmaß des Zusatznutzens als auch die Aussagekraft der verwendeten Nachweise beurteilt.

Für die Beantwortung der Fragestellung werden sowohl die Ergebnisse der pivotalen Ide-Cel Studie KarMMa (BB2121-MM-001) als auch die Ergebnisse der für die Zulassung supportiv herangezogenen Studie CRB-401 dargestellt. Bei beiden Studien handelt es sich um nicht-vergleichende Studien. Da somit weder ein direkter noch ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher möglich war, wurden indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator durchgeführt, um das Ausmaß des Zusatznutzens von Ide-Cel zu quantifizieren. Im Folgenden werden die indirekten Vergleiche ohne Brückenkomparator vereinfachend als Indirect Treatment Comparisons (ITCs) bezeichnet.

Zur Bestimmung des Zusatznutzens von Ide-Cel hinsichtlich der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde die Evidenz

- der Studie CA089-003 (Ide-Cel vs. retrospektive Real World Evidenz (RWE) Studie NDS-MM-003),
- der Studie CA089-007 (Ide-Cel vs. prospektive RWE Studie PREAMBLE),
- sowie des ITC Ide-Cel vs. eine Kohorte aus der klinischen randomisierten kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) OPTIMISMM (MM-007, Nachbeobachtungsphase)

wie in Tabelle 4-4 dargestellt, herangezogen.

Tabelle 4-4: Übersicht der herangezogenen Evidenz für indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator (ITCs)

Indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator	**Herangezogene Evidenz**	**Intervention und Vergleichstherapie**	**Nutzenkategorien patientenrelevanter Endpunkte**
CA089-003	KarMMa (BB2121-MM-001)[a] CRB-401[a] ERRMM Kohorte aus NDS-MM-003	Ide-Cel vs. konventionelle Therapieoptionen	Mortalität
CA089-007	KarMMa (BB2121-MM-001)[a] CRB-401[a] ERRMM Kohorte aus PREAMBLE	Ide-Cel vs. konventionelle Therapieoptionen	Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Ide-Cel vs. ERRMM Kohorte aus MM-007	KarMMa (BB2121-MM-001)[a] CRB-401[a] ERRMM Kohorte aus OPTIMISMM (MM-007, Nach-beobachtungsphase)	Ide-Cel vs. konventionelle Therapieoptionen	Mortalität
a: Für die durchgeführten Vergleiche wurde jeweils das Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 herangezogen. Abkürzungen: ERRMM: Eligible RRMM; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITC: Indirect Treatment Comparison (im Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator); ITT: Intention-To-Treat; RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom; vs.: versus			

Für die drei Studien NDS-MM-003, PREAMBLE und MM-007 liegen dem pharmazeutischen Unternehmer (pU) patientenindividuelle Daten vor, anhand welcher geeignete Kohorten für einen ITC gebildet wurden. Weitere Informationen zu den für die ITCs herangezogenen Studien sowie zur Selektion und Vergleichbarkeit der relevanten Kohorten können den Abschnitten 4.2.5.6.1, 4.2.5.6.2 und 4.2.5.6.3 entnommen werden.

Für die Endpunkte der Nutzenkategorie Verträglichkeit wurden deskriptive Vergleiche gegenüber geeigneten Kohorten aus den klinischen RCT OPTIMISMM (MM-007, erhoben während Interventionsphase der klinischen Studie), NIMBUS (MM-003) und ELOQUENT-3 (CA204-125) durchgeführt. Ein adäquater Abgleich der Sicherheitsprofile der Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 gegenüber den Kohorten der aufgeführten klinischen Studien war aufgrund der systematischen Erhebung der Endpunkte zur Verträglichkeit in diesen klinischen Studien möglich. Für die RCT MM-007, MM-003 und ELOQUENT-3 lagen patientenindividuelle Daten vor, sodass geeignete Kohorten für einen Abgleich des Sicherheitsprofils gebildet werden konnten. Die deskriptiven Vergleiche stellen die bestmögliche Evidenz für einen Abgleich der Sicherheitsprofile von Ide-Cel gegenüber konventionellen Therapieoptionen dar. Daten zur Verträglichkeit lagen für die RWE Studie PREAMBLE sowie für die Interventionsphase der Studie MM-007 Daten vor. Für

die Endpunkte der Nutzenkategorie Verträglichkeit ist ein ITC der Ide-Cel Studien gegenüber der RWE Studie PREAMBLE jedoch aufgrund der unterschiedlichen Erhebungsstandards für unerwünschte Ereignisse nicht geeignet. Eine Übersicht der herangezogenen Evidenz für die deskriptiven Vergleiche ist in Tabelle 4-5 dargestellt.

Tabelle 4-5: Übersicht der herangezogenen Evidenz für deskriptiven Vergleich der Endpunktkategorie Verträglichkeit

Deskriptive Vergleiche	**Herangezogene Evidenz**	**Intervention und Vergleichstherapie**	**Nutzenkategorien patientenrelevanter Endpunkte**
Ide-Cel vs. Kohorte aus MM-007 zum Abgleich des Sicherheitsprofils	KarMMa (BB2121-MM-001)[a] CRB-401[a] Kohorte[b] aus OPTIMISMM (MM-007)	Ide-Cel vs. konventionelle Therapieoptionen	Verträglichkeit
Ide-Cel vs. Kohorte aus MM-003 zum Abgleich des Sicherheitsprofils	KarMMa (BB2121-MM-001) [a] CRB-401[a] Kohorte[b] aus NIMBUS (MM-003)	Ide-Cel vs. konventionelle Therapieoptionen	Verträglichkeit
Ide-Cel vs. Kohorte aus ELOQUENT-3 zum Abgleich des Sicherheitsprofils	KarMMa (BB2121-MM-001)[a] CRB-401[a] Kohorte[b] aus ELOQUENT-3 (CA204-125)	Ide-Cel vs. konventionelle Therapieoptionen	Verträglichkeit
a: Für die durchgeführten Vergleiche wurde jeweils das Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 herangezogen. b: Kohorte zum Abgleich des Sicherheitsprofils Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel, ITT: Intention-To-Treat; vs.: versus			

Zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen.

Die einzelnen Komponenten der Fragestellung werden im Folgenden konkretisiert:

Patientenpopulation

Die Patienten, die für eine Behandlung mit Ide-Cel in Betracht kommen, sind erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die bereits drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines IMiD®, eines PI und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (BMS 2021c).

Intervention

Ide-Cel ist nur 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 Patienten zur Krankheitskontrolle des Multiplen Myeloms während der Herstellung von Ide-Cel eine Brückentherapie erhalten (Myelom-Brückentherapie). Vor der Infusion mit Ide-Cel erfolgt eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy, LDC). Hierfür wird Cyclophosphamid intravenös (i.v.) (300 mg/m^2) und Fludarabin i.v. (30 mg/m^2) an drei aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht. Zwei bis maximal neun Tage nach Abschluss der LDC erfolgt die einmalige Infusion von Ide-Cel mit der Zieldosis von 420 x 10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen innerhalb des Dosisbereichs von 260 bis 500 x 10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen. Tabelle 4-6 gibt einen Überblick zur Dosis der Gesamtzahl CAR-positiver T-Zellen, d. h. einschließlich lebensfähiger sowie nicht lebensfähiger Zellen, welche in der klinischen Studie KarMMa untersucht wurden. Dem gegenüber werden die zugehörigen Dosisbereiche der lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen gestellt (Celgene Europe B.V. 2021).

Tabelle 4-6: Dosis der Gesamtzahl CAR-positiver T-Zellen mit dem zugehörigen Dosisbereich der lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen (x 10^6)

Zieldosis auf Basis der Gesamtzahl CAR-positiver T-Zellen, einschließlich lebensfähiger sowie nicht lebensfähiger Zellen (x 10^6)	**Lebensfähige CAR-positive T-Zellen (x 10^6) (Min., Max.)**
150[a]	133 bis 181
300[b]	254 bis 299
450[b]	307 bis 485
a: Dosisstufe im Label: nein b: Dosisstufe im Label: ja Abkürzungen: CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor), Max.: Maximum; Min.: Minimum	

Vergleichstherapie

Ide-Cel ist ausgewiesen als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (ein sogenanntes „Orphan Drug“). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Als Vergleichstherapie zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist der Vergleichsarm der zulassungsbegründenden Studien heranzuziehen. Da die Zulassungsentscheidung ausschließlich auf nicht-vergleichenden Studien beruht, werden zur Einordnung und Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens ITCs von Ide-Cel gegenüber konventionellen Therapieoptionen herangezogen.

Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte im AWG des Multiplen Myeloms. Diese umfassen die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit.

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 Anwendungsgebiet 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 für das zu bewertende Arzneimittel findet sich in Tabelle 4-7. Da dem pU patientenindividuelle Daten für einen ITC vorlagen, wurde keine separate systematische Literaturrecherche für bisher bekannte Therapieoptionen im AWG des Multiplen Myeloms durchgeführt.

Tabelle 4-7: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zu Ide-Cel (KarMMa und CRB-401)

Kategorie	**Einschlusskriterien**		**Ausschlusskriterien**	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, 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.	A1	Andere Patientenpopulation als E1
Prüfintervention	E2	Infusion von 300 bis 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen (entspricht einem Bereich von 260 bis 500 x 10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen)	A2	Abweichende Intervention oder Dosierung
Vergleichsintervention	E3	Keine Einschränkung bezüglich der Vergleichstherapie	A3	Keine Einschränkung
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus der Endpunktkategorie: Mortalität Morbidität Lebensqualität Verträglichkeit	A4	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
Studiendesign/Studientyp	E5	Studien bis zur höchsten gefundenen Evidenzstufe	A5	Studien geringerer Evidenzstufe als die höchste verfügbare Evidenzstufe
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/TREND-Kriterien (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	A8	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: Ausschlusskritierium; CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); CD: Cluster of Differentiation; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; E: Einschlusskriterium; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design

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 (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.

Für Ide-Cel wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen von klinischen Studien durchgeführt. Die Recherche erfolgte 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)" in Ovid. Die Suchstrategien wurden jeweils an die einzelnen Datenbanken angepasst. Es wurde keine Einschränkung auf RCT anhand des Wong Filters vorgenommen, da es sich bei den zulassungsbegründenden Studien von Ide-Cel – KarMMa und CRB-401 – um einarmige Studien handelt. Für die Suchstrategie wurden bei der Literatur-recherche keine Einschränkungen (wie etwa in Bezug auf das Publikationsjahr oder die Patientenpopulation) vorgenommen.

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/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Für Ide-Cel wurde eine Registerrecherche zur Identifizierung von relevanten Studien durchgeführt. Diese erfolgte in den Datenbanken Clinical Trials.gov, dem International Clinical Trials Registry Search Portal (ICTRP) und EU-Clinical Trials. Die Suchstrategien wurden jeweils an die einzelnen Datenbanken angepasst. Für Ide-Cel wurden bei der Suchstrategie keine Einschränkungen vorgenommen.

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

Die Dokumentation der Suchstrategien erfolgt in Anhang 4-B.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[3]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der G-BA-Seite erfolgte nach der Selektion von relevanten klinischen Studien, um weitere zusätzliche Informationen zu identifizieren. Die Suche wurde am 02.11.2021 durchgeführt. 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 Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

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

Die Auswahl der Treffer 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 (siehe Tabelle 4-7) auf ihre Relevanz hin untersucht. Nach dem ersten Selektionsschritt wurden die Volltexte der verbliebenen Treffer erneut von zwei voneinander unabhängigen Personen anhand der definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz bewertet. Diskrepanzen zwischen 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 Ausschlussgrunds im Anhang 4-C aufgeführt.

Suche in Studienregistern

Nach Löschung der Duplikate wurden die verbliebenen Treffer von zwei unabhängigen Personen anhand der definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz hin untersucht. 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 (Tabelle 4-7) auf ihre Relevanz 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):

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– 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 Studien zu Ide-Cel erfolgte auf Studien- und Endpunktebene.

Basis der Bewertung für die Studien zu Ide-Cel waren die zu den Studien verfügbaren Informationen aus den klinischen Studienberichten (Clinical Study Reports, CSR), Studienprotokollen, statistischen Analyseplänen (Statistical Analysis Plan, SAP), Studienpublikationen sowie Registereinträgen. Bei den eingeschlossenen Studien für Ide-Cel handelt es sich um nicht-randomisierte, einarmige und damit nicht-vergleichende klinische Studien. Eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene als „niedrig" oder „hoch" ist für diese Studien nicht angezeigt und erfolgte daher nicht.

Basis für die Bewertung der Studien für einen ITC waren die zu den Studien verfügbaren Informationen aus Studienpublikationen, Registereinträgen und ggf. Informationen auf der Internetseite des G-BA. Für den ITC wurden Studien des pU herangezogen, für welche patientenindividuelle Daten vorliegen. Bei den RWE Studien NDS-MM-003 und PREAMBLE handelt es sich um nicht-randomisierte und nicht-vergleichende Kohorten-Studien. Eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene als „niedrig" oder „hoch" ist für diese Studien nicht angezeigt und erfolgte daher nicht. Aus den prospektiven RCT MM-007, MM-003 und ELOQUENT-3 wurde auf der Basis patientenindividueller Daten jeweils eine Kohorte identifiziert, die möglichst dem zugelassenen AWG von Ide-Cel entspricht. Die ursprüngliche Randomisierung der Studienteilnehmer war für den Einschluss der Patienten in die entsprechenden Kohorten unerheblich. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene als „niedrig" oder „hoch" erfolgte daher nicht.

Eine Beurteilung der Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene erfolgt gemäß den Vorgaben aus den Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

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)[4]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[5] bzw. STROBE-Statements[6] 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 Studien wurden für nicht-randomisierte klinische Studien anhand der Vorgaben des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statements beschrieben. Für die RWE Studien NDS-MM-003

[4] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[5] 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.
[6] 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.

und PREAMBLE wurde das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)-Statement und für die RCT MM-007, MM-003 und ELOQUENT-3 das Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement zur Beschreibung der Studien herangezogen. Die Darstellung erfolgt jeweils im Anhang 4-E. Die primären Informationsquellen waren, wenn verfügbar, das Studienprotokoll sowie der statistische Analyseplan und der Studienbericht der jeweiligen Studie. Zudem wurde der Patientenfluss gemäß dem CONSORT, TREND- bzw. STROBE-Flow-Chart dargestellt.

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.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Folgende demografische und krankheitsspezifische Charakteristika aus den Studien KarMMa und CRB-401 werden zur Beschreibung der Studienpopulation(en) aufgeführt:

Demografische Charakteristika:

- Alter
- Altersgruppe
- Geschlecht

- Ethnische Herkunft

Krankheitsspezifische Charakteristika:

- Zeit seit der ersten Diagnose
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)
- Zytogenetische Risikogruppe
- Messbare Erkrankung
- Internationales Staging System (ISS) Stadium (nur bei Studie KarMMa)
- Revidiertes ISS-Stadium (zu Baseline)
- Tumorlast (basierend auf CD138+ Plasmazellen im Knochenmark)
- B-Zell-Reifungsantigen (B-cell maturation antigen, BCMA) Expression des Tumors
- Vorliegen eines extramedullären Plasmozytoms (EMP)
- Knochenläsionen
- Kreatinin-Clearance
- Albumin
- Korrigiertes Serum Calcium (nur bei Studie KarMMa)
- Thrombozytenzahl
- Beta-2-Mikroglobulin-Spiegel
- Laktat-Dehydrogenase-Werte (U/L)

Vorausgegangene Therapien

- Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien (als stetige und kategoriale Variable)
- Anzahl der vorausgegangen Myelom-Therapien pro Jahr seit der Diagnose
- Vorausgegangene autologe Stammzellentransplantation
- Myelom-Brückentherapie

Refraktäritätsstatus

- Refraktärität auf die letzte Therapie

- Refraktärität auf IMiD®
- Refraktärität auf PI
- Refraktärität auf Anti-CD38-Antikörper (nur bei Studie KarMMa)
- Doppel-refraktär (Refraktärität auf IMiD® und PI)
- Dreifach-refraktär (Refraktärität auf IMiD®, PI und Anti-CD38-Antikörper)
- Penta-refraktär (Refraktärität auf zwei IMiD® (d. h. Lenalidomid und Pomalidomid), zwei PI (d. h. Bortezomib und Carfilzomib) und einen Anti-CD38-Antikörper (d. h. Daratumumab), nur bei Studie KarMMa))

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Tabelle 4-8 zeigt eine Übersicht über die in den Studien KarMMa und CRB-401 erhobenen patientenrelevanten Endpunkte. Die Endpunkte sind unter der Endpunktkategorie aufgeführt, für die sie bei der Nutzenbewertung verwendet wurden.

Tabelle 4-8: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte für die Hauptanalysen in den Studien KarMMa und CRB-401

Endpunktkategorie und Endpunkt	KarMMa	CRB-401
Mortalität		
Gesamtüberleben	x	x
Morbidität		
Gesamtansprechen bewertet nach den IMWG Kriterien	x	x
Komplettes Ansprechen oder besser bewertet nach den IMWG Kriterien	x	x
Progressionsfreies Überleben	x	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	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30	x	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-MY20	x	-

Verträglichkeit		
Jegliche unerwünschte Ereignisse	x	x
Jegliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	x	x
Jegliche schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)	x	x
Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT[a]	x	x
Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT[b]	x	x
Häufige schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT[b] (CTCAE Grad ≥ 3)	x	x
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie	x	x
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie	x	x
Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (CTCAE Grad ≥ 3)	x	x

a: Als häufig wurden solche Ereignisse betrachtet, die bei mindestens 10 % der Patienten aus der Ide-Cel behandelten Population aufgetreten sind.

b: Als häufig wurden solche Ereignisse betrachtet, die bei mindestens 5 % der Patienten aus der Ide-Cel behandelten Population aufgetreten sind.

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)

Mortalität

Gesamtüberleben

Patientenrelevanz

Das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) zählt aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zu den sogenannten „harten“ klinischen Endpunkten und gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (EMA 2017). 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 den Patienten, stellt die Verlängerung des Überlebens einen patientenrelevanten Nutzen dar (BMJV 2021).

Validität

Der patientenrelevante Endpunkt OS in der Nutzenbewertungskategorie Mortalität wird unabhängig von einer subjektiven Interpretation erhoben und gilt daher auch bei Studien mit offenem Studiendesign als valide und unverzerrt bewertbar.

Operationalisierung innerhalb der Studien KarMMa und CRB-401

Das OS wurde in beiden Studien im Leukapherese Analyse-Set (Intention-to-Treat, ITT) und in der Ide-Cel behandelten Population ausgewertet. Die Definition der Analysepopulationen ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt. Im Ergebnisteil werden die Analysen für das Leukapherese Analyse-Set (ITT) berichtet. Die Analysen für die Ide-Cel behandelte Population sind im Anhang 4-G dargestellt.

In der Studie KarMMa wurde das OS im Leukapherese Analyse-Set (ITT) definiert als der Zeitraum von der Leukapherese bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten, die einer Leukapherese unterzogen wurden, aber keine Infusion mit Ide-Cel erhalten haben, wurden ebenfalls im Leukapherese Analyse-Set (ITT) berücksichtigt. Patienten, die zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnittes noch am Leben waren, oder nicht mehr nachbeobachtet wurden („Lost-to-follow-up"), wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert. Patienten, bei denen ein Nachbeobachtungstermin bestätigte, dass sie zum Zeitpunkt des entsprechenden Datenschnitts noch am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Patienten im Leukapherese Analyse-Set (ITT), welche eingeschlossen waren, aber keine Infusion mit Ide-Cel erhielten, und die nicht mehr nachbeobachtet wurden („Lost-to-follow-up“) und zu denen es keinen Kontakt mehr nach Studieneinschluss gab, wurden zum Zeitpunkt der Leukapherese zensiert.

Für die Ide-Cel behandelte Population wurde das OS als der Zeitraum von der Infusion mit Ide-Cel bis zum Tod jeglicher Ursache definiert. Es wurden die gleichen Zensierungsregeln wie im Leukapherese Analyse-Set (ITT) angewandt mit der Ausnahme, dass Patienten, die nicht mehr nachbeobachtet wurden und für die es keinen Kontakt mehr nach der Infusion mit Ide-Cel gab, zum Zeitpunkt der Infusion mit Ide-Cel und nicht zum Zeitpunkt der Leukapherese zensiert wurden.

Diese Beschreibung deckt sich mit der Operationalisierung des Endpunkts in der Studie CRB-401.

Morbidität

Als morbiditätsbezogene klinische Effektparameter wurden die Endpunkte Ansprechen, Progressionsfreies Überleben, Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen der Fragebögen European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) und European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20 (EORTC QLQ-MY20) sowie Gesundheitszustand gemessen anhand der Visual Analogue Scale (VAS) des Fragebogens EuroQol 5 Dimensions (EQ-5D) für die Beurteilung herangezogen.

Ansprechen

Patientenrelevanz

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 International Myeloma Working Group (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 Tumorlast ist somit ein bedeutender Aspekt bei der Behandlung von Myelom Patienten und verbessert die Symptomatik der Patienten entsprechend.

Studiendaten zeigen, dass sowohl das Ansprechen in Form einer tiefgehenden Remission als auch eine möglichst lange Verzögerung der Krankheitsprogression die Morbidität der Patienten senken und die Lebensqualität der Patienten 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 komplettes Ansprechen (Complete Response, CR) bei einer CAR-T-Zelltherapie bei B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom-Patienten ein starker Prädiktor für ein längeres progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival, PFS) darstellt (Hirayama 2018). Ein Ansprechen auf die Therapie, insbesondere das Erreichen einer CR, und eine Verzögerung der Zeit bis zur Progression, ist ein wichtiges Ziel der Therapie des Multiplen Myeloms und somit als patientenrelevant anzusehen (Chanan-Khan 2010).

In der pivotalen Zulassungsstudie KarMMa und der supportiv herangezogenen Studie CRB-401 wurde das Ansprechen in Form der Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR) und Rate an Komplettem Ansprechen (CR-Rate) als Hauptanalyse untersucht und ergänzt durch die Zeit bis zum Ansprechen (Time-to-Response, TTR), Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR), Bestes Ansprechen (Best Overall Response, BOR) und Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD)-Negativität.

Validität

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

Operationalisierung der Endpunkte zum Ansprechen innerhalb der Studien KarMMa und CRB-401

Bei allen Analysen zum Ansprechen wurde die Bewertung des Independent Response Committee (IRC) herangezogen, um eine Standardisierung der Ergebnisse zu erreichen.

Hauptanalyse: Gesamtansprechen

Das Gesamtansprechen wurde in beiden Studien in Form einer Rate im Leukapherese Analyse-Set (ITT) und in der Ide-Cel behandelten Population ausgewertet. Die Definition der Analysepopulationen ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt. Im Ergebnisteil werden die

Analysen für das Leukapherese Analyse-Set (ITT) berichtet. Die Analysen für die Ide behandelte Population sind im Anhang 4-G dargestellt.

In der Studie KarMMa wurde die ORR definiert als der Anteil der Patienten, die ein partielles Ansprechen (Partial Response, PR) oder besseres Ansprechen erreicht haben. Die Analyse erfolgte anhand einer unabhängigen Bewertung durch das IRC, nach den IMWG Kriterien (Kumar 2016).

Diese Beschreibung deckt sich mit der Operationalisierung des Endpunkts in der Studie CRB-401.

Hauptanalyse: Komplettes Ansprechen (Complete Response, CR)oder besser

Das CR wurde in beiden Studien in Form einer Rate im Leukapherese Analyse-Set (ITT) und in der Ide-Cel behandelten Population ausgewertet. Die Definition der Analysepopulation ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt. Im Ergebnisteil werden die Analysen für das Leukapherese Analyse-Set (ITT) berichtet. Die Analysen für die Ide-behandelte Population sind im Anhang 4-G dargestellt.

In der Studie KarMMa wurde die CR-Rate definiert als der Anteil der Patienten, die ein CR oder ein stringentes komplettes Ansprechen (Stringent Complete Response, sCR) erreicht haben. Die primäre Analyse erfolgte anhand der Bewertung durch das IRC, nach den IMWG Kriterien (Kumar 2016).

Diese Beschreibung deckt sich mit der Operationalisierung des Endpunkts in der Studie CRB-401.

Ergänzende Analyse: Zeit bis zum Ansprechen (Time-to-Response, TTR)

Die TTR wurde in beiden Studien in der Ide-Cel behandelten Population ausgewertet. Die Definition der Analysepopulation ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt.

In der Studie KarMMa wurde der Endpunkt TTR als der Zeitraum von der Infusion mit Ide-Cel bis zum ersten Auftreten eines Ansprechens (PR oder besseres Ansprechen) definiert. Für die Analyse wurde die Bewertung durch das IRC berücksichtigt. Zudem wurde die TTR für Patienten, die ein CR oder besseres Ansprechen erreichten, dargestellt.

Diese Beschreibung deckt sich mit der Operationalisierung des Endpunkts in der Studie CRB-401.

Ergänzende Analyse: Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR)

Die DOR wurde in beiden Studien in der Ide-Cel behandelten Population ausgewertet. Die Definition der Analysepopulation ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt.

In der Studie KarMMa wurde der Endpunkt DOR definiert als der Zeitraum vom ersten dokumentierten Ansprechen (PR oder besseres Ansprechen) bis zur ersten Dokumentation einer PD oder Tod. Patienten mit einem Ansprechen („Responder“), welche keine PD zeigten oder starben, wurden zum letzten adäquaten Auswertungszeitpunkt zensiert. Für die primäre Analyse wurde die Zensierungsregel der EMA berücksichtigt. Die Zensierungsregel der Food

and Drug Administration (FDA) wurde als Sensitivitätsanalyse dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Zudem wurde die DOR für Patienten, die ein CR oder besseres Ansprechen erreichten, dargestellt.

Diese Beschreibung deckt sich mit der Operationalisierung des Endpunkts in der Studie CRB-401.

Ergänzende Analyse: Bestes Ansprechen (Best Overall Response, BOR)

Das BOR wurde in beiden Studien in der Ide-Cel behandelten Population ausgewertet. Die Definition der Analysepopulationen ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt. Im Ergebnisteil werden die Analysen für das Leukapherese Analyse-Set (ITT) berichtet. Die Analysen für die Ide-Cel behandelte Population sind im Anhang 4-G dargestellt.

Zur Bestimmung des BOR wurden in der Studie KarMMa folgende Abstufungen für das Ansprechen festgelegt: stringentes komplettes Ansprechen > komplettes Ansprechen > sehr gutes partielles Ansprechen > partielles Ansprechen > Minimales Ansprechen (Minimal Response, MR) > Stabile Erkrankung (Stable Disease, SD) und Krankheitsprogression. Eine ausführliche Definition für die verschiedenen Kategorien des Ansprechens erfolgte in Modul 3.2.1.

Patienten mit einem dokumentierten Ansprechen nach einer nachfolgenden Myelom-Therapie (inklusive der Wiederbehandlung mit Ide-Cel) oder nach einer PD wurden nicht als Responder gewertet und wurden nicht im Zähler, aber im Nenner, für die Berechnung eingeschlossen. Für die Analyse wurde die Bewertung durch das IRC berücksichtigt.

Diese Beschreibung deckt sich mit der Operationalisierung des Endpunkts in der Studie CRB-401.

Ergänzende Analyse: MRD-Negativität (Minimal Residual Disease, MRD)

Die MRD-Negativität wurde in beiden Studien in der Ide-Cel behandelten Population ausgewertet. Die Definition der Analysepopulation ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt.

In der Studie KarMMa wurde die MRD-Negativität definiert als < 1 in 10^5 kernhaltigen Zellen, gemessen anhand von Next Generation Sequencing (NGS) nach den IMWG Kriterien (Kumar 2016). Es wurde der Anteil der Patienten, die ein ≥ CR und eine MRD-Negativität innerhalb von drei Monaten vor Erreichen einer ≥ CR bis zum Zeitpunkt der PD oder des Todes erreicht haben, dargestellt. Es wurde eine Sensitivität von 10^{-5} kernhaltigen Zellen bestimmt. Neben NGS wurde die MRD-Negativität mit der Acht-Farben-Durchflusszytometrie (standardisierter EuroFlow) sowie Techniken zur Messung von Immunglobulin-Gen-Rearrangements des malignen Klons gemessen.

Diese Beschreibung deckt sich mit der Operationalisierung des Endpunkts in der Studie CRB-401 mit Ausnahme, dass in der Studie CRB-401 ausschließlich NGS als die unterliegende Technik verwendet wurde.

Die MRD-Negativitätsrate ist für Patienten mit MRD-Negativität und CR oder besser dargestellt.

Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival, PFS)

Patientenrelevanz

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 2017; 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 patientenrelevant. Experten 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 2017; Schmidt 2013). Die Leitlinie der EMA zur Evaluierung von Krebsmedikamenten gibt zudem an, dass das PFS ein Kriterium für den Patientennutzen darstellt, wenn der Behandlungserfolg die Verträglichkeits- und Toxizitätsprobleme übersteigt (EMA 2017).

Die Diagnose einer Krankheitsprogression ist für viele Krebspatienten 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 Krebspatienten, die vor einer Progression ist (Herschbach 2004). Auch Patienten 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). Patienten, die schnell rezidivieren, weisen einen schlechteren weiteren Krankheitsverlauf auf als Patienten 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 Patienten mit einem Multiplen Myelom (Agarwal 2017; Cartier 2015; Dimopoulos 2015; Félix 2013). Schlussendlich wird eine Verlängerung des PFS bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem 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 wird basierend auf standardisierten Kriterien (IMWG Kriterien, Kumar 2016) beurteilt, durch welche die Validität gegeben ist.

Hauptanalyse: Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival, PFS)

Operationalisierung innerhalb der Studien KarMMa und CRB-401

Das PFS wurde in beiden Studien im Leukapherese Analyse-Set (ITT) und in der Ide-Cel behandelten Population ausgewertet. Die Definition der Analysepopulationen ist in

Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt. Im Ergebnisteil werden die Analysen für das Leukapherese Analyse-Set (ITT) berichtet. Die Analysen für die Ide-behandelte Population sind im Anhang 4-G dargestellt.

In der Studie KarMMa wurde das PFS im Leukapherese Analyse-Set (ITT) definiert als der Zeitraum von der Leukapherese bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentieren PD oder Tod jeglicher Ursache. Patienten, die einer Leukapherese unterzogen wurden, aber keine Infusion mit Ide-Cel erhalten haben, wurden ebenfalls eingeschlossen.

Für die Ide-Cel behandelte Population wurde das PFS als der Zeitraum von der Infusion mit Ide-Cel bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten PD oder Tod jeglicher Ursache definiert.

Patienten, die zum Zeitpunkt der Analysen keine dokumentierte PD aufzeigten oder nicht verstorben waren, wurden zum letzten adäquaten Auswertungszeitpunkt zensiert. Patienten ohne eine Bewertung des Ansprechens oder einem dokumentieren Ereignis nach Studieneinschluss wurden zum Zeitpunkt der Leukapherese anstatt der Infusion mit Ide-Cel zensiert. Für Patienten im Leukapherese Analyse-Set (ITT), welche eine Infusion mit Ide-Cel erhalten haben, war das Zensierungsdatum in der Analyse das gleiche wie für die Patienten, die eine Infusion mit Ide-Cel erhalten haben, außer dass das Startdatum des PFS die Leukapherese und nicht die Infusion mit Ide-Cel war.

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 dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Diese Beschreibung deckt sich mit der Operationalisierung des Endpunkts in der Studie CRB-401.

Ergänzende Analyse: Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie (Time-to-Next-Treatment, TTNT)

Operationalisierung innerhalb der Studien KarMMa und CRB-401

Die Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie (Time-to-Next-Treatment, TTNT) wurde in der Studie KarMMa in der Ide-Cel behandelten Population ausgewertet. Die Definition der Analysepopulation ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt.

In der Studie KarMMa wurde die TTNT definiert als der Zeitraum von der Infusion mit Ide-Cel bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Myelom-Therapie. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine nachfolgende Myelom-Therapie erhalten haben, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes oder des Todes zensiert.

Die TTNT wurde in der Studie CRB-401 nicht erhoben.

Ergänzende Analyse: Zeit bis zur Progression (Time-to-Progression, TTP)

Operationalisierung innerhalb der Studien KarMMa und CRB-401

Die Zeit bis zur Progression (Time-to-Progression, TTP) wurde in der Studie KarMMa in der Ide-Cel behandelten Population ausgewertet. Die Definition der Analysepopulation ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt.

In der Studie KarMMa wurde die TTP definiert als der Zeitraum von der Infusion mit Ide-Cel bis zur ersten PD. 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 dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Die TTP wurde in der Studie CRB-401 nicht erhoben.

Ergänzende Analyse: Progressionsfreies Überleben bis zur zweiten objektiven Progression oder Tod (PFS2)

Operationalisierung innerhalb der Studien KarMMa und CRB-401

Das Progressionsfreie Überleben bis zur zweiten objektiven Progression oder Tod (PFS2) wurde in der Studie KarMMa in der Ide-Cel behandelten Population ausgewertet. Die Definition der Analysepopulation ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt.

In der Studie KarMMa wurde das PFS2 definiert als der Zeitraum von der Infusion mit Ide-Cel bis zur PD oder Tod während der nachfolgenden Myelom-Therapie [7]. Die Bewertung der Progression erfolgte durch die Prüfärzte. Patienten, 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.

Das PFS2 wurde in der Studie CRB-401 nicht erhoben.

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

Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz der Symptomatik gemessen anhand der Patientenfragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 wurde bereits vom G-BA anerkannt (G-BA 2016b, 2016c, 2019b, 2020c).

Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen ist ein multidimensionales Instrument zur Messung der Symptomatik und Lebensqualität von onkologischen Patienten, 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

[7] Für diese Analyse wurden eine Myelom-Brückentherapien und eine LDC bei einer Wiederbehandlung und eine Wiederbehandlung mit Ide-Cel als nachfolgende Myelom-Therapien angesehen.

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 sind.

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 Patienten 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 einen hohe Validität zugeschrieben wird (Aaronson 1993; Cocks 2007).

Operationalisierung innerhalb der Studien KarMMa und CRB-401

Die Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und -MY20 wurden in der Studie KarMMa in der Patient-Reported Outcome (PRO) Analysepopulation ausgewertet. Die Definition der Analysepopulation ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt.

Für beide Fragebögen wurde vorrangig eine Minimal Important Difference (MID) von zehn Punkten herangezogen, anhand der eine klinisch relevante Verschlechterung bzw. Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert beschrieben werden kann. Diese wurde bereits mehrfach vom G-BA als Response Kriterium akzeptiert (G-BA 2016c, 2019b). In der Studie KarMMa waren Responseschwellen gemäß Cocks et al. für Responderanalysen präspezifiziert (Cocks 2015).

In der Studie KarMMa wurde die Symptomatik primär in Form des Anteils der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung im Vergleich zu Baseline und ergänzend durch die Veränderung im Studienverlauf dargestellt. Der Zeitpunkt der Baseline ist dabei definiert als der Zeitraum innerhalb von 72 Studien vor oder am selben Tag der LDC.

Die Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und -MY20 wurde in der Studie CRB-401 nicht erhoben.

Hauptanalyse: Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung

In der Studie KarMMa wurde der Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung als der Anteil an Patienten, die die Kriterien zur Definition von Respondern erfüllten, dargestellt. Dabei wurden drei Kategorien als mögliches Ergebnis berücksichtigt: Verbesserung, Verschlechterung und keine Veränderung (Stabilisierung). Für die Hauptanalyse wurde die Responseschwelle von zehn Punkten berücksichtigt. Die präspezifizierten Responseschwellen sowie eine Responseschwelle von 15 Punkten wurden als Sensitivitätsanalyse dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Ergänzende Analyse: Veränderung im Studienverlauf

In der Studie KarMMa wurde die Veränderung der Scores im Studienverlauf als mittlere Veränderung des Scores im Vergleich zu Studienbeginn (pro Erhebungszeitpunkt) als Verlaufskurve dargestellt.

Gesundheitszustand gemessen anhand EQ-5D VAS

Patientenrelevanz

Die Verbesserung des Gesundheitszustands ist gemäß § 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) sowie § 3 des Fünften Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) ein patientenrelevanter Endpunkt und wurde als solcher bereits vom G-BA anerkannt (BMJV 2021; G-BA 2020b, 2020c, 2021).

Die VAS des Fragebogens EQ-5D ist ein breit eingesetztes und valides generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands (Schwenkglenks 2016). Der Patient bewertet seinen aktuellen Gesundheitszustand anhand 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

Der Fragebogen EQ-5D ist ein anerkanntes valides generisches Instrument zur Messung der Lebensqualität (Rabin 2001).

Operationalisierung innerhalb der Studien KarMMa und CRB-401

Der Gesundheitszustand gemessen anhand der VAS des Fragebogens EQ-5D wurde in der Studie KarMMa in der PRO Analysepopulation 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 wurde der Gesundheitszustand primär in Form des Anteils der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung im Vergleich zu Baseline und ergänzend durch die

Veränderung im Studienverlauf dargestellt. Der Zeitpunkt der Baseline ist dabei definiert als der Zeitraum innerhalb von 72 Studien vor oder am selben Tag der LDC.

Der Gesundheitszustand gemessen anhand der VAS des Fragebogens EQ-5D wurde in der Studie CRB-401 nicht erhoben.

Hauptanalyse: Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung

In der Studie KarMMa wurde der Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung als der Anteil an Patienten, die die Kriterien zur Definition von Respondern erfüllten, dargestellt. Dabei wurden drei Kategorien als mögliches Ergebnis berücksichtigt: Verbesserung, Verschlechterung und keine Veränderung (Stabilisierung). Für die primäre Analyse wurde die Responseschwelle von sieben Punkten berücksichtigt. Die Responseschwelle von zehn Punkten und 15 Punkten wurde als Sensitivitätsanalyse dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Ergänzende Analyse: Veränderung im Studienverlauf

In der Studie KarMMa wurde die Veränderung der Scores im Studienverlauf als mittlere Veränderung des Scores im Vergleich zu Studienbeginn (pro Erhebungszeitpunkt) als Verlaufskurve dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Patientenrelevanz

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt nach § 2 der AM-NutzenV sowie § 3 des Fünften Kapitels der VerfO (BMJV 2021; G-BA 2021).

Validität

Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 ist etabliert und besitzt eine hohe Validität (Aaronson 1993). Dem EORTC QLQ-MY20 wird ebenfalls eine hohe Validität zugeschrieben (Cocks 2007).

Operationalisierung innerhalb der Studien KarMMa und CRB-401

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.

Die Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und -MY20 wurde in der Studie CRB-401 nicht erhoben.

Verträglichkeit

Endpunkte der Nutzenkategorie Verträglichkeit

Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse (UE) sind ein Maß für die Verträglichkeit der Therapie und sind vor allem in Hinblick auf ihre Schwere, Häufigkeit und Behandelbarkeit patientenrelevant. Das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen kann zu einer Veränderung der initial gewählten Therapie oder zu einem Therapieabbruch führen, was 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 Patienten 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-Nutzen V sowie § 3 des Fünften Kapitels der VerfO ist eine Reduzierung der Nebenwirkungen des Arzneimittels als ein patientenrelevantes therapeutisches Ziel anzusehen (BMJV 2021; G-BA 2021).

Validität

Sicherheitsrelevante Endpunkte werden als valide betrachtet. Die UE inklusive der Neurotoxizität wurden entsprechend vom Prüfarzt nach den global anerkannten National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) Version 4.03 klassifiziert. Das Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS) wurde nach den Kriterien von Lee et al. bewertet, welche eine Standardmethode für die Einstufung und Beurteilung von CRS in klinischen Studien mit CART-Zellen darstellten (Lee 2014).

Operationalisierung innerhalb der Studien KarMMa und CRB-401

In der Studie KarMMa wurden alle unerwünschten Ereignisse primär für die Ide-Cel behandelte Population erfasst. UE, welche zwischen der Leukapherese und LDC auftraten, wurden ebenfalls für das Leukapherese Analyse-Set (ITT) erfasst. Die Definition der Analysepopulationen ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt.

Alle UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 22.0 kodiert und für die verschiedenen Systemorganklassen (System Organ Class, SOC), bevorzugten Begriffe (Preferred Term, 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.

In der Studie CRB-401 wurden alle unerwünschten Ereignisse primär für die Ide-Cel behandelte Population erfasst. UE, welche zwischen der Leukapherese und LDC auftraten, wurden ebenfalls für das Leukapherese Analyse-Set (ITT) dargestellt. Der primäre Fokus der Erfassung der UE lag auf den kombinierten Daten von Teil A (Dosiseskalation) und Teil B (Dosisexpansion). Alle UE wurden gemäß MedDRA Version 22.0 kodiert und nach SOC und PT zusammengefasst. Wenn bei einem Patienten mehrere UE unter derselben SOC/PT auftraten, wurde der Patient nur einmal für diese SOC/PT gezählt. Die Hauptanalyse basierte auf den UE mit Ausnahme derjenigen UE, die als Symptome vom CRS benannt wurden, sofern nicht anders festgelegt. Die Schwere der UE wurde entsprechend der Studie KarMMa operationalisiert.

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 unerwünschten Ereignisse werden im Folgenden näher erläutert:

Hauptanalyse: Unerwünschte Ereignisse (UE) (einschließlich der Darstellung nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT))

In der Studie KarMMa wurde ein UE definiert als jedes gesundheitsschädliche, unbeabsichtigte, unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Patienten während der Studie auftrat oder sich verschlimmerte – unabhängig davon, ob es in einem kausalen Zusammenhang mit der Therapie gesehen wurde oder nicht. Es wurde die Inzidenzrate jeglicher UE und die Inzidenzrate von UE nach SOC und PT ausgewertet. Als häufig wurden solche Ereignisse betrachtet, die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten. Die Berichtszeiträume können dem Abschnitt 4.2.5.2.3 entnommen werden.

In der Studie CRB-401 wurde ein UE definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei der Therapie auftrat, unabhängig davon, ob es in einem kausalen Zusammenhang mit der Therapie gesehen wurde oder nicht. Die Operationalisierung des Endpunkts in der Studie CRB-401 deckt sich mit der Beschreibung der Operationalisierung in der Studie KarMMa.

Hauptanalyse: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) (einschließlich der Darstellung nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT))

In der Studie KarMMa wurde ein SUE definiert als ein UE bei jeder Dosis, welches:

- im Tod resultierte
- unmittelbar lebensbedrohlich war (d. h. nach Einschätzung des Prüfarztes befand sich der Patient 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

Ein wichtiges medizinisches Ereignis war definiert als ein Ereignis, das vermutlich nicht zum Tod führt, lebensbedrohlich ist oder einen Krankenhausaufenthalt erfordert, aber als schwerwiegend hätte angesehen werden können, wenn es den Patienten gefährdet und medizinische oder chirurgische Intervention zur Verhinderung der oben aufgeführten Ergebnisse erfordert hätte.

In der Studie KarMMa wurde die Inzidenzrate jeglicher SUE gesamt und die Inzidenzrate der SUE nach SOC und PT ausgewertet. Als häufig wurden solche Ereignisse betrachtet, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten. Die Berichtszeiträume können dem Abschnitt 4.2.5.2.3 entnommen werden.

Diese Beschreibung deckt sich mit der Operationalisierung des Endpunkts in der Studie CRB-401.

Hauptanalyse: Schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) (einschließlich der Darstellung nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT))

Schwere UE, d. h. welche mit CTCAE Grad ≥ 3 klassifiziert wurden, werden für die Nutzenbewertung separat betrachtet. In der Studie KarMMa wurde die Inzidenzrate jeglicher schweren UE und die Inzidenzrate der schweren UE nach SOC und PT ausgewertet. Als häufig wurden solche Ereignisse betrachtet, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten. Die Berichtszeiträume können dem Abschnitt 4.2.5.2.3 entnommen werden.

Diese Beschreibung deckt sich mit der Operationalisierung des Endpunkts in der Studie CRB-401.

Hauptanalyse: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) nach Kategorie

In der Studie KarMMa wurde jede neue bösartige Erkrankung oder eine neue Diagnose einer autoimmunähnlichen, rheumatologischen oder hämatologischen Erkrankung, schwere UE des CRS und des Makrophagenaktivierungssyndroms (Macrophage Activation Syndrom, MAS),

Neurotoxizität und Infektionen gemäß Studienprotokoll als medizinisch wichtiges unerwünschtes Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) betrachtet. Diese UESI mussten unverzüglich dem Sponsor mitgeteilt werden müssen, selbst wenn die Ereignisse nicht die Kriterien für ein SUE erfüllten. Diese mussten ebenfalls unverzüglich dem Sponsor mitgeteilt werden, selbst wenn die Ereignisse nicht die Kriterien für ein SUE erfüllten.

Für die Nutzenbewertung wurden die Inzidenzraten für die einzelnen UESI Kategorien dargestellt. Die Berichtszeiträume können dem Abschnitt 4.2.5.2.3 entnommen werden.

In der Studie CRB-401 wurden UESI als SUE berichtet. Eine sekundäre bösartige Erkrankung, eine neue Diagnose oder eine Verschlimmerung einer autoimmunähnlichen, rheumatologischen Erkrankung, eine neue Diagnose einer hämatologischen Erkrankung und schwere UE des CRS, MAS, Neurotoxitzität und Infektionen wurden als medizinische wichtige UESI erachtet.

Hauptanalyse: Schwerwiegende UESI nach Kategorie

Schwerwiegende UESI waren UESI, welche die Definition von SUE erfüllten, werden separat betrachtet. Für die Nutzenbewertung wurden die Inzidenzraten für die einzelnen UESI Kategorien dargestellt. Die Berichtszeiträume können dem Abschnitt 4.2.5.2.3 entnommen werden.

Diese Beschreibung deckt sich mit der Operationalisierung des Endpunkts in der Studie CRB-401.

Hauptanalyse: Schwere UESI (UESI mit CTCAE Grad ≥ 3) nach Kategorie

Schwere UESI, d. h. UESI, welche mit CTCAE Grad ≥ 3 klassifiziert wurden, werden separat betrachtet. Für die Nutzenbewertung wurden die Inzidenzraten für die einzelnen UESI Kategorien dargestellt. Die Berichtszeiträume können dem Abschnitt 4.2.5.2.3 entnommen werden.

Diese Beschreibung deckt sich mit der Operationalisierung des Endpunkts in der Studie CRB-401.

4.2.5.2.3 Berichtszeiträume

Die Untersuchung der Patienten hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit erstreckt sich über drei Phasen der Behandlung mit Ide-Cel: die Vorbehandlungsphase (vom Screening über die Leukapherese und – falls erforderlich – einer Myelom-Brückentherapie, bis zum Zeitpunkt direkt vor der LDC), die Behandlungsphase (von der LDC bis einschließlich der Infusion mit Ide-Cel) und die Nachbehandlungsphase (nach der Infusion mit Ide-Cel). Die Patienten in der Studie KarMMa sollen über einen Zeitraum von mindestens 24 Monaten ab der Infusion mit Ide-Cel oder bis zur PD nachverfolgt werden. Für Patienten ohne PD sollen Kontrolluntersuchungen bis zu fünf Jahre nach der Infusion mit Ide-Cel durchgeführt werden. Eingeschlossene Patienten, die keine Infusion mit Ide-Cel erhielten, wurden bis 30 Tage ab der

letzten Studienprozedur (z. B. Leukapherese, LDC, Myelom-Brückentherapie) bezüglich Verträglichkeit nachbeobachtet. Nach Austritt aus der Studie (z. B. durch den Rücktritt des Patienten, der Entscheidung durch den Arzt, dem Abschluss der Nachbeobachtungsphase (Follow-Up) oder einer PD) wurden alle mit Ide-Cel behandelten Patienten 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. Das in der LTFU Studie weiterhin beobachtete OS der Patienten wurde im Rahmen der klinischen Studien KarMMa und CRB-401 berichtet.

Für die Analysen hinsichtlich der Wirksamkeit wurde für die Nutzenbewertung der vollständige Berichtszeitraum von der Leukapherese bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase dargestellt.

Folgende Berichtszeiträume für UE wurden für die Nutzenbewertung dargestellt:

- Leukapherese bis LDC (Leukapherese Analyse-Set (ITT))
- LDC bis zur Infusion mit Ide-Cel (Ide-Cel behandelte Population)
- Bei oder nach der Infusion mit Ide-Cel bis zum Ende des Follow-up (Ide-Cel behandelte Population)
- LDC bis Ende des Follow-up (Ide-Cel behandelte Population)

Der Zeitraum des Follow-Up in der Studie CRB-401 beträgt maximal bis 60 Monate nach der Infusion mit Ide-Cel oder bis zur PD. Es wurden die gleichen Berichtszeiträume wie für die Studie KarMMa dargestellt.

4.2.5.2.4 Analysepopulationen

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

1. Das Leukapherese Analyse-Set (ITT) umfasst alle Patienten der Screened Population, die die Leukapherese durchlaufen haben.
2. Die mit Ide-Cel behandelte Population umfasst alle Patienten des Leukapherese Analyse-Sets (ITT), die eine Infusion mit Ide-Cel erhalten haben.
3. Die PRO Analysepopulation umfasst alle Patienten, die PRO-Fragebögen zu Baseline und mindestens eine Erhebung nach Baseline (d. h. nach einer Infusion mit Ide-Cel) durchlaufen haben.

Für die Studie CRB-401 wurden die gleichen Analysepopulationen, bis auf die PRO Analysepopulation herangezogen. In der Studie CRB-401 wurden keine PRO zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Symptomatik oder Gesundheitszustand erhoben.

4.2.5.2.5 Auswertung der Endpunkte

Im vorliegenden Dossier wurden die Endpunkte OS, PFS und DOR mittels Ereigniszeitanalysen betrachtet; hierfür wurde die Kaplan-Meier (KM) Methodik verwendet. Mediane Ereigniszeiten und die dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle (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 (KarMMa) bzw. bis nach 42 und 48 Monaten (CRB-401). Kaplan-Meier-Kurven wurden ergänzend dargestellt. Für Ereigniszeitanalysen ist im vorliegenden Dossier zu beachten, dass die Definition der zu analysierenden Zeitspanne je nach Analysepopulation variiert. Während für die Ide-Cel behandelte Population in der Regel der Zeitpunkt der LDC als Startpunkt definiert war, wurde für das Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Zeitpunkt der Leukapherese als Startpunkt definiert.

Für kontinuierliche Endpunkte, wie die PRO zur Erfassung der Symptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität, wurden die Veränderungen der Skalenwerte gegenüber Baseline analysiert und mittels deskriptiver Statistik (N, Mittelwert, Median, Minimum und Maximum) beschrieben. Sofern für ein PRO Instrument eine etablierte/validierte Responseschwelle zur Verfügung stand, wurde eine Responderanalyse als Hauptanalyse präsentiert. Responderanalysen berücksichtigen bereits die klinische Relevanz von Änderungen auf patientenindividueller Ebene und weisen somit gegenüber Auswertungen von mittleren Änderungen generelle Vorteile auf.

Binäre Endpunkte, wie das Erreichen eines Ansprechens oder das Auftreten von UE, wurden anhand von absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben. Der entsprechende Punktschätzer wurde zusammen mit dem exakten 95 % Clopper-Pearson KI berichtet. Alle UE wurden nach SOC, PT und Berichtszeitraum zusammengefasst und anhand von Inzidenzraten dargestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-

Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[8] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[9] 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[10, 8] 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.

[8] 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.
[9] 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.
[10] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sensitivitätsanalysen dienen der Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse gegenüber der Variation methodischer Faktoren. Mögliche Sensitivitätsanalysen können z. B. die Auswertungen von Endpunkten anhand von verschiedenen Analyse-Sets umfassen. Für die Nutzenbewertung herangezogene und dargestellte Sensitivitätsanalysen für die Studien KarMMa und CRB-401 umfassen folgende:

- Verwendung der Zensierungsregel der EMA anstelle der Zensierungsregel der FDA für die Auswertung der Endpunkte DOR und PFS
- Sensitivitätslevel 10^{-4} und 10^{-6} für die MRD-Negativität
- Verwendung der im SAP präspezifizierten MID als Responseschwelle für die Responderanalysen anstelle der im Kontext vorangegangener Nutzenbewertungen im AWG etablierten und akzeptierten Responseschwellen für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität ermittelt anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 sowie Gesundheitszustand ermittelt anhand der VAS des Fragebogens EQ-5D
- Verwendung einer MID von 15 Punkten als Responseschwelle für die Responderanalysen für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität ermittelt anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 sowie Gesundheitszustand ermittelt anhand der VAS des Fragebogens EQ-5D
- PRO Analysen ab dem Zeitpunkt des Screenings

Tabelle 4-9 zeigt die Zensierungsregeln der EMA und der FDA im Vergleich. Die Ergebnisse für die Sensitivitätsanalysen sind im Anhang 4-G aufgeführt.

Die präspezifizierten MID für die Studie KarMMa sind nachfolgend dargestellt:

EORTC QLQ-C30

Symptomatik

- Fatigue: + bzw. - 10 Punkte
- Schmerz: + bzw. - 15 Punkte
- Übelkeit und Erbrechen: + bzw. - 15 Punkte
- Dyspnoe: + bzw. - 30 Punkte
- Schlaflosigkeit: + bzw. - 30 Punkte
- Appetitlosigkeit: + bzw. - 30 Punkte
- Obstipation: + bzw. - 30 Punkte
- Diarrhö: + bzw. - 30 Punkte

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Allgemeiner Gesundheitszustand: + bzw. - 5 Punkte
- Physische Funktion: + bzw. - 5 Punkte
- Rollenfunktion: + bzw. - 15 Punkte
- Kognitive Funktion: + bzw. - 15 Punkte
- Emotionale Funktion: + bzw. - 5 Punkte
- Soziale Funktion: + bzw. - 15 Punkte

EORTC QLQ-MY20

Symptomatik

- Krankheitssymptome: + 11 Punkte bzw. - 16 Punkte
- Nebenwirkungen: + 9 Punkte bzw. - 6 Punkte

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Zukunftsperspektiven: + bzw. - 11 Punkte
- Körperbild: + bzw. - 33 Punkte

Tabelle 4-9: Zensierungsregeln der EMA und der FDA für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben

Szenario	Zensierungsregeln der EMA		Zensierungsregeln der FDA	
	Zensierung/ Ereignis	**Zeitpunkt**	**Zensierung/ Ereignis**	**Zeitpunkt**
Keine Bewertung nach Baseline und der Patient ist nicht verstorben	Zensierung	Infusion mit Ide-Cel	Zensierung	Infusion mit Ide-Cel
<u>Tod oder beobachtete PD:</u> Patient verstirbt innerhalb der ersten beiden geplanten Bewertungen	Ereignis	Todeszeitpunkt	Ereignis	Todeszeitpunkt
PD oder Tod direkt nach zwei (oder mehr) fehlenden aufeinander-folgenden geplanten Bewertungszeitpunkten	Zensierung	Letzter adäquater Auswertungszeit-punkt mit keinem Nachweis für PD; falls die ersten beiden Bewertungen fehlen, wurde der Zeitpunkt der Infusion mit Ide-Cel gewählt	Ereignis	Dokumentierte PD oder Todeszeitpunkt, je nachdem was früher eintrat
Sonstige	Ereignis	Dokumentierte PD oder Todeszeitpunkt, je nachdem was früher eintrat	Ereignis	PD oder Todeszeitpunkt
PD oder Tod nach dem Beginn der Einnahme einer neuen Myelom-Therapie vor der PD oder Tod	Zensierung	Letzter adäquater Auswertungszeit-punkt mit einem Nachweis für keine PD; falls die ersten beiden Bewertungen fehlen, wurde der Zeitpunkt der Infusion mit Ide-Cel gewählt	Ereignis	PD oder Todeszeitpunkt
Keine beobachtete PD und kein Tod	Zensierung	Letzter adäquater Auswertungszeit-punkt mit einem Nachweis für keine PD	Zensierung	Letzter adäquater Auswertungszeit-punkt 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)

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.

Gemäß den Vorgaben des GBA zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V sind für Orphan Drugs in Modul 4 nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen. Bei einer einarmigen Interventionsstudie ist zudem eine Differenzierung zwischen einer potenziellen Effektmodifikation und einem Effekt durch einen (therapieunabhängigen) prognostischen Faktor oder aufgrund unterschiedlicher Basisrisiken nicht möglich. Daher werden für die Studien KarMMa und CRB-401 nur die

Subgruppenanalysen für die Subgruppen Alter, Refraktäritätsstatus (Doppelrefraktärität bzw. Penta-Refraktärität) und vorliegendes EMP ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[11]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[12] 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)[13] und Rücker (2012)[14] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[15].

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).

[11] 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.
[12] 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.
[13] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[14] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[15] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[16, 17, 18]

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.*

4.2.5.6.1 Herangezogene Studien für den indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator (ITC)

Da es sich bei den Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 um nicht-kontrollierte Studien handelt und somit weder ein direkter noch ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher möglich war, wurden indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator, in diesem Dossier vereinfachend als ITCs bezeichnet, durchgeführt, um das Ausmaß des Zusatznutzens von Ide-Cel im Vergleich zum bisherigen Therapieoptionen zu quantifizieren. Für die ITCs für die Endpunkte der Nutzenkategorie Mortalität wurden Kohorten aus den RWE Studien NDS-MM-003 und PREAMBLE sowie aus der klinischen RCT MM-007

[16] 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.
[17] 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
[18] 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.

herangezogen. Für die ITCs für die Endpunktkategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden Kohorten aus der RWE Studie PREAMBLE herangezogen. Darüber hinaus wurden deskriptive Vergleiche zur Verträglichkeit gegenüber geeigneter Kohorten der klinischen RCT MM-007, MM-003 und ELOQUENT-3 durchgeführt. Für diese Vergleiche wurden separate Kohorten zum Abgleich des Sicherheitsprofils gebildet. Für alle Vergleichskohorten lagen Daten auf Patientenebene vor.

Tabelle 4-10: Übersicht der herangezogene Studien für die ITCs und deskriptiven Vergleiche

	Herangezogene Evidenz	**Intervention und Vergleichstherapie**	**Nutzenkategorien patientenrelevanter Endpunkte**
Indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator			
CA089-003 (Ide-Cel vs. ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003)	KarMMa (BB2121-MM-001) CRB-401 ERRMM Kohorte der NDS-MM-003	Ide-Cel vs. konventionelle Therapieoptionen	Mortalität
CA089-007 (Ide-Cel vs. ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE)	KarMMa (BB2121-MM-001) CRB-401 ERRMM Kohorte der PREAMBLE	Ide-Cel vs. konventionelle Therapieoptionen	Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Ide-Cel vs. ERRMM Kohorte aus MM-007	KarMMa (BB2121-MM-001) CRB-401 ERRMM Kohorte aus der MM-007	Ide-Cel vs. konventionelle Therapieoptionen	Mortalität
Deskriptive Vergleiche			
Ide-Cel vs. Kohorte aus MM-007 zum Abgleich des Sicherheitsprofils	KarMMa (BB2121-MM-001) CRB-401 Kohorte der MM-007 zum Abgleich des Sicherheitsprofils	Ide-Cel vs. konventionelle Therapieoptionen	Verträglichkeit
Ide-Cel vs. Kohorte aus MM-003 zum Abgleich des Sicherheitsprofils	KarMMa (BB2121-MM-001) CRB-401 Kohorte der MM-003 zum Abgleich des Sicherheitsprofils	Ide-Cel vs. konventionelle Therapieoptionen	Verträglichkeit
Ide-Cel vs. Kohorte aus ELOQUENT-3 zum Abgleich des Sicherheitsprofils	KarMMa (BB2121-MM-001) CRB-401 Kohorte der ELOQUENT-3 (CA204-125) zum Abgleich des Sicherheitsprofils	Ide-Cel vs. konventionelle Therapieoptionen	Verträglichkeit
Abkürzungen: ERRMM: Eligible RRMM; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITC: Indirect Treatment Comparison (im Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator); RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom; vs.: versus			

Für die Vergleiche der Ergebnisse aus den Ide-Cel Studien mit denen der RWE Kohorten aus den RWE Studien NDS-MM-003 und PREAMBLE liegen separate Studienprotokolle für die

Studien CA089-003 und CA089-007 vor, die im Folgenden als Referenz für die entsprechenden ITCs verwendet werden. Dabei handelt es sich um Erweiterungen der originalen Studienprotokolle der RWE Studien NDS-MM-003 und PREAMBLE gemäß der Anforderungen des G-BA zur Nutzenbewertung. Um eine ausreichende Strukturqualität für die ICT zu gewährleisten, wurde gemäß den Studienprotokollen CA089-003 und CA089-007, sowie für den ITC zwischen Ide-Cel und der ERRMM Kohorte aus der Studie MM-007, das folgende methodische Vorgehen gewählt:

- Selektion der Vergleichskohorten aus den Referenzstudien, entsprechend den wesentlichen Ein- bzw. Ausschlusskriterien der Ide-Cel Studien (siehe Abschnitt 4.2.5.6.2)

- Verwendung von Propensity Score (PS) Methoden zur Adjustierung für Confounder (siehe Abschnitt 4.2.5.6.5.2). Alle wichtigen Confounder wurden vorab systematisch mittels Literaturrecherche und unter Einbindung klinischer Experten identifiziert (siehe Abschnitt 4.2.5.6.5.1)

Da keine direkt vergleichenden Studien durchgeführt wurden, wurde keine Prüfung der Konsistenzannahme vorgenommen. Des Weiteren ist eine Prüfung der Homogenität der Ergebnisse nicht erforderlich, da keine Meta-Analyse durchgeführt wurde.

Die Studienprotokolle CA089-003 und CA089-007 sehen einen Vergleich der „Eligible- RRMM (ERRMM)“ Kohorte aus den RWE Studien NDS-MM-003 und PREAMBLE mit dem Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studien KarMMa und CRB-401 und der PRO Analysepopulation der Studie KarMMa vor. Die Selektion der ERRMM Kohorten basiert auf Selektionskriterien, die entsprechend der wesentlichen Ein- bzw. Ausschlusskriterien der Ide-Cel Studien definiert wurden. Die ERRMM Kohorte der RCT MM-007 wurde ebenso gegen das Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studien KarMMa und CRB-401 verglichen.

4.2.5.6.2 Selektion der relevanten Kohorten

Selektion der relevanten Kohorten für den Vergleich der Endpunkte Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Selektion der RWE Kohorten der Studie NDS-MM-003 für den ITC nach CA089-003

In die RWE Studie NDS-MM-003 wurden erwachsene Patienten mit refraktärem und/oder rezidiviertem Multiplem Myelom (RRMM) eingeschlossen, die mindestens drei vorausgegangene Myelom-Therapien, einschließlich eines IMiD®, eines PI und eines Anti-CD38-Antikörpers erhalten hatten. Die Ein- und Ausschlusskriterien der gebildeten beiden RWE Kohorten RRMM und ERRMM wurden in dem ursprünglichen Protokoll der RWE Studie NDS-MM-003 präspezifiziert und anschließend für die Studie CA089-003 übernommen. Für den ITC CA089-003 der Studie NDS-MM-003 gegenüber den Studien KarMMa und CRB-401 wurden die RWE Kohorten RRMM und ERRMM gebildet.

Die RRMM Kohorte wurde basierend auf den wesentlichen Ein- bzw. Ausschlusskriterien der Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 gebildet. Um eine bestmögliche Vergleichbarkeit mit den Patienten der Ide-Cel Studien zu erreichen, wurde im Anschluss die ERRMM Kohorte anhand weiterer Selektionskriterien basierend auf weiteren Einschlusskriterien der Ide-Cel Studien aus der RRMM Kohorte gebildet. Tabelle 4-11 zeigt die Einschlusskriterien für die Bildung der RRMM und der ERRMM Kohorte. Die Ausschlusskriterien können dem Studienprotokoll entnommen werden (BMS 2021d).

Tabelle 4-11: Einschlusskriterien der RWE Kohorte des ITC nach CA089-003

Einschlusskriterien
RRMM Kohorte
• Alter ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt der Diagnose des Multiplen Myeloms • Dokumentierte Diagnose eines Multiplen Myeloms • Vortherapie mit IMiD®, PI und Anti-CD38-Antikörper • Vortherapie mit einem Anti-CD38-Antikörper am oder nach dem 16.11.2015 (erste Zulassung der FDA von Daratumumab) • Vortherapie mit mindestens drei Myelom-Therapien bis zum 30.09.2018: Die Induktionstherapie mit oder ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation und mit oder ohne Erhaltungstherapie wird als eine Myelom-Therapie betrachtet • Mindestens zwei aufeinanderfolgende Behandlungszyklen für jedes Therapieregime, es sei denn eine Krankheitsprogression war das beste Ansprechen auf die Behandlung
ERRMM Kohorte
• Einschlusskriterien der RRMM Kohorte (siehe oben) • Refraktär gegenüber der letzten Therapie, wobei refraktär definiert wurde als dokumentierte Krankheitsprogression während oder innerhalb von 60 Tagen (gemessen ab der letzten Dosis) nach Abschluss der Behandlung mit der letzten Myelom-Therapie vor Studieneintritt. • Messbare Erkrankung, gemessen am Serum/Urin M-Protein und/oder Serum-FLC-Assay mit einem der folgenden Kriterien: • Serum M-Protein ≥ 1,0 g/dL • Urin M-Protein ≥ 200 mg/24 h • Serum-FLC-Assay: FLC Level ≥ 10 mg/dL • Mindestens eine dokumentierte Krankheitsbeurteilung nach Erreichen eines refraktären Zustands [a] oder einen dokumentierten Tod (je nachdem was früher eintritt) • Beginn einer nachfolgenden Myelom-Therapie
a: Als refraktärer Zustand ist die Refraktärität gegenüber der letzten Therapie gemeint, wobei refraktär definiert wurde als dokumentierte Krankheitsprogression während oder innerhalb von 60 Tagen (gemessen ab der letzten Dosis) nach Abschluss der Behandlung mit der letzten Myelom-Therapie vor Studieneintritt. Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-cell maturation antigen); CD: Cluster of Differentiation; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ERRMM: Eligible RRMM; FDA: Food and Drug Administration; FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); g/dL: Gramm pro Deziliter; h: Stunde (hour); IMiD®: Immunmodulator; ITC: Indirect Treatment Comparison (im Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator); mg/dL: Milligramm pro Deziliter; PI: Proteasominhibitor; RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom; RWE: Real World Evidenz;

Selektion der RWE Kohorten der Studie PREAMBLE für den ITC nach CA089-007

Die Studienpopulation der RWE Studie PREAMBLE umfasst zwei Gruppen: Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplem Myelom (Gruppe A) und Patienten, die eine Erstlinientherapie für das Multiple Myelom erhalten (Gruppe B). Für den ITC nach CA089-007 der Studie PREAMBLE gegenüber den Studien KarMMa und CRB-401 wurde aus den Patienten der Gruppe A eine RRMM Kohorte und eine ERRMM Kohorte gebildet. Die RRMM Kohorte wurde basierend auf den wesentlichen Ein- bzw. Ausschlusskriterien der Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 gebildet. Um eine bestmögliche Vergleichbarkeit mit den Patienten der Ide-Cel Studien zu erreichen, wurde im Anschluss die ERRMM Kohorte anhand weiterer Selektionskriterien aus der RRMM Kohorte gebildet. Tabelle 4-12 zeigt die Einschlusskriterien für die Bildung der RRMM und der ERRMM Kohorte.

Tabelle 4-12: Selektion der RWE Kohorten für den ITC nach CA089-007

Einschlusskriterien
RRMM Kohorte
• Alter ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt der Diagnose des Multiplen Myeloms • Dokumentierte Diagnose eines Multiplen Myeloms • Vortherapie mit IMiD®, PI und Anti-CD38-Antikörper • Vortherapie mit einem Anti-CD38-Antikörper am oder nach dem 16.11.2015 (erste Zulassung der FDA von Daratumumab) • Vortherapie mit mindestens drei Myelom-Therapien • Mindestens zwei aufeinanderfolgende Behandlungszyklen für jedes Therapieregime, es sei denn eine Krankheitsprogression war das beste Ansprechen auf die Behandlung. • Beginn einer nachfolgenden Myelom-Therapie
ERRMM Kohorte
• Einschlusskriterien der RRMM Kohorte (siehe oben)Refraktär gegenüber der letzten Therapie, wobei refraktär definiert wurde als dokumentierte Krankheitsprogression während oder innerhalb von 60 Tagen (gemessen ab der letzten Dosis) nach Abschluss der Behandlung mit der letzten Myelom-Therapie vor Studieneintritt. • Mindestens eine dokumentierte Krankheitsbeurteilung nach dem refraktären Zustand oder einen dokumentierten Tod (je nachdem was früher eintritt) •
Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation; ERRMM: Eligible RRMM; FDA: Food and Drug Administration; IMiD®: Immunmodulator; ITC: Indirect Treatment Comparison (im Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator); PI: Proteasominhibitor; RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom; RWE: Real World Evidenz

Selektion der Kohorte der Studie MM-007 für den ITC Ide-Cel vs. ERRMM Kohorte aus MM-007

Bei der Studie MM-007 handelt es sich um eine RCT des pU, die vorbehandelte Patienten mit multiplem Myelom einschloss. Für diese Studie liegen patientenindividuelle Daten vor.

Für den Vergleich der Studien KarMMa und CRB-401 gegenüber RCT MM-007 wurde eine RRMM und eine ERRMM Kohorte aus der Studie MM-007 gebildet:_

Tabelle 4-13: Selektion der ERRMM Kohorte für den ITC Ide-Cel vs. ERRMM Kohorte der Studie MM-007

Einschlusskriterien
RRMM Kohorte
• Patienten mussten mindestens drei Vortherapien erhalten haben. • Patienten mussten mindestens zwei aufeinanderfolgende Behandlungszyklen für jedes Therapieregime abgeschlossen haben, es sei denn eine Krankheitsprogression war das beste Ansprechen auf die Behandlung. • Patientenmussten mit mindestens einer Therapie mit IMiD®, PI und Anti-CD38-Antikörper (hier Daratumumab) behandelt werden. • Patienten mussten mindestens eine nachfolgende Myelom-Therapie erhalten haben.
ERRMM Kohorte
Nach Krankheitsprogression unter der Studienmedikation konnten die Patienten der Studie MM-007 in der Nachbeobachtungszeit eine nachfolgende Myelom-Therapie erhalten. Da die Bestimmung dieser Folgetherapien nach dem Ermessen des behandelnden Prüfarztes patientenindividuell erfolgte, handelt es sich dabei um patientenindividuelle, konventionelle Therapieoptionen, die als Vergleichsarm durch die Bildung der ERRMM Kohorte für den ITC herangezogen wurden. Um eine bestmögliche Vergleichbarkeit mit den Patienten der Ide-Cel Studien zu erreichen, wurde im Anschluss auf Basis der gebildeten RRMM Kohorte die ERRMM Kohorte gebildet. In die ERRMM Kohorte wurden diejenigen Patienten der RRMM Kohorte eingeschlossen, die das folgende Kriterium erfüllten: • Patienten mussten auf die letzte Vortherapie refraktär sein[a], d. h. eine Krankheitsprogression zeigen.
a: Refraktärität wurde definiert als fehlendes Ansprechen oder PD innerhalb von 60 Tagen (gemessen ab der letzten Dosis) auf die letzte Myelom-Therapie vor Einschluss in die Kohorte. Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation; ERRMM: Eligible RRMM; FDA: Food and Drug Administration; IMiD®: Immunmodulator; ITC: Indirect Treatment Comparison (im Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator); PI: Proteasominhibitor; RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom

Selektion der relevanten Kohorten für den Vergleich der Endpunkte zu Verträglichkeit

Selektion der Kohorten zum Abgleich des Sicherheitsprofils der Studien MM-003, MM-007 und ELOQUENT-3

Für den deskriptiven Vergleich der Verträglichkeit zu Ide-Cel wurden aus den Studien MM-007, MM-003, und ELOQUENT-3 diejenigen Patienten ausgewählt, die mindestens drei Vortherapien erhalten haben. Es wurden keine weiteren Einschlusskriterien darüber hinaus definiert. Für alle gebildeten Kohorten zum Abgleich des Sicherheitsprofils lagen Daten auf Patientenebene vor. Bei den Studien MM-007, MM-003 und ELOQUENT handelte es sich um RCT, sodass ebenfalls eine Vergleichbarkeit der Erfassungs- und Berichtsstandards für UE gegenüber den Studien KarMMa und CRB-401 gegeben war. Die aus den drei Studien gebildeten Kohorten umfassen somit eine zu den Ide-Cel Studien hinreichend ähnliche Patientenpopulation.

4.2.5.6.3 Überprüfung der Vergleichbarkeit der Kohorten

Für alle ITCs wurde die Ähnlichkeitsannahme der Kohorten anhand der folgenden Kriterien überprüft:

- Vergleichbarkeit von demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika
- Vergleichbarkeit der Endpunktoperationalisierung
- Vergleichbarkeit der Beobachtungsdauer

Einen zentralen Aspekt bei vergleichenden Studien ohne Randomisierung der Studienteilnehmer stellt die adäquate Adjustierung für Confounder dar, um interpretierbare Schätzungen des interessierenden Effekts zu erhalten. Alle relevanten Confounder wurden vorab systematisch mittels Literaturrecherche unter Einbindung klinischer Experten identifiziert (siehe Abschnitt 4.2.5.6.5.1). Zur Adjustierung für Confounder wurden PS Methoden verwendet (siehe Abschnitt 4.2.5.6.5.2).

4.2.5.6.4 Patientenrelevante Endpunkte

Die patientenrelevanten Endpunkte für den Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der Ide-Cel Studien gegenüber der Vergleichstherapie sind nachfolgend in Tabelle 4-14 dargestellt.

Tabelle 4-14: Übersicht der ausgewerteten Endpunkte für die ITCs bzw. deskriptiven Vergleiche pro Studie

Endpunktkategorie und Endpunkt	CA089-003[a]	CA089-007[b]	MM-007[c]	MM-003[d]	ELOQUENT-3[d]
Mortalität					
Gesamtüberleben	x	x	x	-	-
Morbidität					
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	CA089-003[a]	CA089-007[b]	MM-007[c]	MM-003[d]	ELOQUENT-3[d]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30	-	x	-	-	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-MY20	-	x	-	-	-
Verträglichkeit[e]					
Verträglichkeit	-	-	x[c]	x[c]	x[c]

a: Gemäß Studienprotokoll (CA089-003) wurde für den ITC ausschließlich der Endpunkt Gesamtüberleben betrachtet. Es wurden keine Analysen zu Morbidität, Gesundheitsbezogener Lebensqualität und UE durchgeführt.

b: Gemäß Studienprotokoll (CA089-007) wurden für den ITC keine Analysen für UE durchgeführt. Dies ist darin begründet, dass Unterschiede in den Meldeanforderungen für UE in einer RWE Studie wie der PREAMBLE zu einer Untererfassung im Vergleich zu UE, die wie in den Studien KarMMa und CRB-401 in einer klinischen Studienumgebung erfasst wurden, führen können.

c: Der herangezogene Zeitpunkt der Baseline wurde für die ERRMM Kohorte als der Zeitpunkt definiert, zu dem die Patienten vor der relevanten Therapie eine Therapie mit Daratumumab erhalten haben. Somit entspricht der für den ITC herangezogene Zeitpunkt der Baseline nicht dem für die Studie MM-007 definierten Zeitpunkt der Baseline und lag nach dem Ende der Studienmedikation. Zu diesem Zeitpunkt wurden keine Daten zu Morbidität, Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit mehr erhoben.

c: Es waren nur sehr limitiert Daten für die Folgetherapien in der Nachbeobachtungszeit verfügbar, sodass keine vergleichbare Patientenkohorte für einen Vergleich des Gesamtüberlebens, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität abbildbar war.

d: Für die Nutzenbewertungskategorie Verträglichkeit wurden deskriptive Vergleiche durchgeführt.

Abkürzungen: ERRMM: Eligible RRMM; 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; ITC: Indirect Treatment Comparison (im Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator); RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom; RWE: Real World Evidenz; UE: Unerwünschtes Ereignis

Mortalität

Gesamtüberleben

Operationalisierung für ITC nach CA089-003

In den Studien KarMMa und CRB-401 wurde das OS jeweils im Leukapherese Analyse-Set (ITT) ausgewertet. In der Studie NDS-MM-003 wurde das OS in der ERRMM Kohorte ausgewertet. Das OS wurde definiert als der Zeitraum vom Indexdatum bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten, die noch am Leben waren oder nicht mehr nachbeobachtet wurden („Lost-to-follow-up“), wurden zum letzten Zeitpunkt, zu welchem bekannt war, dass der Patient noch lebte, oder zum Zeitpunkt des Datenschnittes zensiert, je nachdem was früher eintrat. Die Indexdaten sind in Tabelle 4-15 dargestellt.

Operationalisierung für ITC nach CA089-007

In den Studien KarMMa und CRB-401 wurde das OS jeweils im Leukapherese Analyse-Set (ITT) ausgewertet. In der Studie PREAMBLE wurde das OS in der ERRMM Kohorte ausgewertet. Das OS wurde definiert als der Zeitraum vom Indexdatum bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten, die noch am Leben waren oder nicht mehr nachbeobachtet wurden („Lost-to-follow-up"), wurden zum letzten Zeitpunkt, zu welchem bekannt war, dass der Patient noch lebte, oder zum Zeitpunkt des Datenschnittes zensiert, je nachdem was früher eintrat. Die Indexdaten sind in Tabelle 4-15 dargestellt.

Operationalisierung innerhalb der ERRMM Kohorte der Studie MM-007

Das OS wurde definiert als der Zeitraum vom Indexdatum bis zum Tod oder bis zur Zensierung zum letzten Zeitpunkt zu dem bekannt war, dass der Patient noch lebte. Die Indexdaten sind in Tabelle 4-15 dargestellt.

Morbidität

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

Operationalisierung für ITC nach CA089-007

Für den ITC nach CA089-007 erfolgte die Auswertung der Symptomatik auf Basis der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20. In der Studie KarMMa wurde die Symptomatik in der PRO Analysepopulation ausgewertet. In der Studie PREAMBLE wurde die Symptomatik in der ERRMM Kohorte ausgewertet. Die für den ITC untersuchten Skalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 umfassen Fatigue, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation und Diarrhö. Für den Fragebogen EORTC QLQ-MY20 waren es Krankheitssymptome und Nebenwirkungen.

In der PRO Analysepopulation der Studie KarMMa wurde ein Patient als „compliant" angesehen, wenn mindestens 15 von 30 Items für den Fragenbogen EORTC QLQ-C30 und 10 von 20 Items des Fragebogens EORTC QLQ-MY20 ausgefüllt wurden (d. h. 50 % der Items). In der Studie PREAMBLE wurden alle Patienten mit einer Baseline-Bewertung in der ERRMM Kohorte berücksichtigt. Dabei wurde Baseline als der einmonatige Zeitraum vor, aber nicht einschließlich des Indexdatums, definiert. Die Definition des Indexdatums ist in Tabelle 4-15 dargestellt. Um eine deskriptive und vergleichende Analyse zu ermöglichen, wurden die Erhebungszeitpunkte der PRO Daten der Studien PREAMBLE und KarMMa zunächst harmonisiert und die Datenverfügbarkeit in der Studie PREAMBLE geprüft. Analysen werden nur für überlappende Zeitfenster durchgeführt, für den Zeitraum von Baseline bis Monat 15. Die Rücklaufquoten wurden für jedes Instrument separat berechnet. Die Prozentangaben basieren dabei auf der Anzahl der Patienten, die den Fragebogen zu Studienbeginn ausgefüllt hatten und die zum Zeitpunkt der Bewertung noch am Leben und in der Studie waren.

Aufgrund der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte wurden im ersten Schritt die Rücklaufquoten der ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE geprüft. Gemäß Präspezifizierung im SAP wurden vergleichende Analysen nur durchgeführt, wenn die Rücklaufquoten nach Indexdatum und im weiteren Verlauf bei mindestens 50 % lagen, um eine

potenziell unverzerrte und valide Beurteilung der Analyseergebnisse gewährleisten zu können. In diesem Fall war vorgesehen, dass der ITC deskriptiv anhand der mittleren Scorewerte mit grafischer Darstellung über die Erhebungszeiträume (longitudinale Daten) hinweg erfolgt.

Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS

Operationalisierung für ITC nach CA089-007

Für den ITC nach CA089-007 erfolgte die Auswertung des Gesundheitszustandes anhand der VAS des Fragebogens EQ-5D.

Als klinisch relevanter Schwellenwert wurde für die VAS des Fragebogens EQ-5D sieben, zehn und 15 Punkte betrachtet.

Es wurden die gleichen Analysen wie für die Symptomatik durchgeführt (siehe oben).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Operationalisierung für ITC nach CA089-007

Für den ITC nach CA089-007 erfolgte die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ebenso auf Basis der Funktionsskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20. Die für den ITC untersuchten Skalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 umfassen Allgemeiner Gesundheitszustand, Physische Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion, Emotionale Funktion und Soziale Funktion. Für den Fragebogen EORTC QLQ-MY20 waren es Zukunftsperspektiven und Körperbild.

Die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte entsprechend der Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des -MY20 (siehe oben).

Verträglichkeit

Endpunkte der Nutzenkategorie Verträglichkeit

Für den ITC nach CA089-007 wurden keine Analysen für UE durchgeführt, obgleich UE in der Studie PREAMBLE grundsätzlich erhoben wurden. Dies ist darin begründet, dass Unterschiede in den Meldeanforderungen für UE in einem Real World (RW) Setting zu einer Untererfassung im Vergleich zu UE, die in einer klinischen Studienumgebung erfasst wurden, hätten führen können. Ein ITC der UE der Behandlungen in den unterschiedlichen Settings hätte somit zu Verzerrungen führen können.

Um dennoch einen Vergleich für die Endpunktkategorie Verträglichkeit aufzuzeigen, wurden deskriptive Vergleiche gegenüber Kohorten aus klinischen Studien, für welche patientenindividuelle Daten vorlagen, durchgeführt. Der Vergleich erfolgte – jeweils operationalisiert als Inzidenzrate – gegenüber Patienten aus den RCT MM-007, MM-003 und ELOQUENT-3 für die folgenden Endpunkte:

- Jegliche UE
- Jegliche SUE
- Jegliche schwere UE
- UE nach SOC und PT
- SUE nach SOC und PT
- Schwere UE nach SOC und PT

Unerwünschte Ereignisse nach PT, die eine Progression der Grunderkrankung (d. h. als Progress des Multiplen Myeloms) darstellen, wurden für die Analysen der ausgeschlossen:

- Progression einer bösartigen Neubildung
- Knochenmetastasen
- Plasmazellleukämie
- Plasmazellmyelom

Operationalisierung innerhalb der Studie MM-007

Die Kodierung der UE nach SOC und PT erfolgte anhand des MedDRA Version 20.0. Die Schwere der UE wurde nach dem NCI CTCAE klassifiziert (Version 4.03).

Operationalisierung innerhalb der Studie MM-003

Die Kodierung der UE nach SOC und PT erfolgte anhand des MedDRA Version 14.0. Die Schwere der UE wurde nach dem NCI Common Terminology Criteria (CTC) klassifiziert (Version 4.0).

Operationalisierung innerhalb der Studie ELOQUENT-3

Die Kodierung der UE nach SOC und PT erfolgte anhand des MedDRA Version 20.1. Die Schwere der UE wurde nach dem NCI CTCAE klassifiziert (Version 3.0).

Für den deskriptiven Vergleich zur Endpunktkategorie Verträglichkeit wurde für die Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 das Leukapherese Analyse-Set (ITT) herangezogen.

Tabelle 4-15: Übersicht der Indexdaten für die Kohorten der Ide-Cel Studien und der Studien NDS-MM-003, PREAMBLE, MM-007, MM-003 und ELOQUENT-3

Kohorten	**Indexdatum**
Ide-Cel Kohorten	
KarMMa Leukapherese Analyse-Set (ITT)	Datum des Studieneinschlusses bzw. der Leukapherese
KarMMa PRO Analysepopulation	72 Stunden vor LDC oder am Tag der LDC
CRB-401 Leukapherese Analyse-Set (ITT)	Datum der des Studieneinschlusses bzw. der Leukapherese
NDS-MM-003 RWE Kohorten	
RRMM	Datum des Beginns der nachfolgenden Myelom-Therapie für Patienten nach Erfüllung der Einschlusskriterien für die RRMM Kohorte
ERRMM	Datum des Beginns der nachfolgenden Myelom-Therapie für Patienten nach Erfüllung der Einschlusskriterien für die ERRMM Kohorte
PREAMBLE RWE Kohorten	
RRMM	Datum des Beginns der nachfolgenden Myelom-Therapie für Patienten nach Erfüllung der Einschlusskriterien für die RRMM Kohorte
ERRMM	Datum des Beginns der nachfolgenden Myelom-Therapie für Patienten nach Erfüllung der Einschlusskriterien für die ERRMM Kohorte
MM-007 Kohorten	
RRMM Kohorte der Studie MM-007[a]	Datum des Beginns der nachfolgenden Myelom-Therapie für Patienten nach Erfüllung der Einschlusskriterien für die RRMM Kohorte.
ERRMM Kohorte der Studie MM-007[a]	Datum des Beginns der nachfolgenden Myelom-Therapie für Patienten nach Erfüllung der Einschlusskriterien für die ERRMM Kohorte.
Kohorte der Studie MM-007 zum Abgleich des Sicherheitsprofils	Datum der Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation
MM-003 Kohorte	
Kohorte der Studie MM-003 zum Abgleich des Sicherheitsprofils	Datum der Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation
ELOQUENT Kohorte	
Kohorte der Studie ELOQUENT-3 zum Abgleich des Sicherheitsprofils	Datum der Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation
a: Für zwei der 41 eingeschlossenen Patienten in der so definierten Population war eine Neuberechnung des Indexdatums nicht nötig, da sie zu Beginn der Studie bereits die Einschlusskriterien erfüllten. Abkürzungen: ERRMM: Eligible RRMM; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; PRO: Patient-Reported Outcome; RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom; RWE: Real World Evidenz	

Datenschnitte

Für die ITCs wurde für die jeweilige Ide-Cel Studie stets der Datenschnitt gewählt, der eine ähnliche Beobachtungsdauer der Vergleichskohorten gewährleistete. Eine Übersicht der verschiedenen Beobachtungsdauern aller verfügbaren Datenschnitte der herangezogenen Studie ist in Anhang 4-G dargestellt.

4.2.5.6.5 Statistische Methoden

Die nachfolgenden Beschreibungen beziehen sich auf die ITCs für das OS bzw. PRO. Für die Vergleiche für die Kategorie Verträglichkeit wurden ausschließlich deskriptive Analysen durchgeführt.

4.2.5.6.5.1 Auswahl der Confounder

Für die ITCs nach CA089-003 und CA089-007 (Ide-Cel vs. RWE Studien)

Einen zentralen Aspekt bei vergleichenden Studien ohne Randomisierung der Studienteilnehmer stellt die adäquate Adjustierung für Confounder dar, um interpretierbare Schätzungen des interessierenden Effekts zu erhalten (IQWiG 2020).

Zur Identifizierung relevanter Confounder im RRMM Setting wurde eine systematische Literaturrecherche (SLR) auf den Literaturplattformen EMBASE, MEDLINE und Cochrane sowie auf den Internetseiten der Europäischen Health Technology Assessment (HTA)-Behörden (u. a. G-BA, ICER, CADTH, SMC, NICE, EUnetHTA) durchgeführt. Genauere Details können dem angehängten SLR-Bericht entnommen werden (BMS 2021f). Die Ergebnisse der Recherche sind in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

Nach der Identifizierung der relevanten Confounder im Rahmen der SLR hat ein Expertengremium, bestehend aus deutschen klinischen Experten im Multiplen Myelom, die Confounder hinsichtlich der klinischen Relevanz im deutschen Versorgungskontext bewertet. Zudem wurden durch das Expertengremium weitere relevante Confounder im RRMM Setting für den deutschen Versorgungskontext identifiziert. Die Experten waren hinsichtlich der Studien, in denen die betreffenden Confounder genannt wurden, und der Einschätzung der anderen Experten verblindet, um ein unverzerrtes Ergebnis zu gewährleisten.

Im Folgenden sind die Schritte der Confounder Selektion für die RWE Studien NDS-MM-003 und PREAMBLE dargestellt. Weitere Details können einem separaten Bericht zur Confounder Selektion, dem SLR- sowie Interview-Bericht und dem Ide-Cel RWE SAP entnommen werden (BMS 2021a; BMS 2021f; Celgene GmbH 2021; Ecker + Ecker 2021).

1. Durchführung einer SLR auf den Literaturplattformen EMBASE, MEDLINE und Cochrane, sowie auf HTA-Internetseiten zur Identifizierung von relevanten Confoundern im RRMM Setting.

2. Durchführung von Experteninterviews zur Bewertung der klinischen Relevanz der identifizierten Confounder sowie Identifizierung zusätzlicher Confounder.

3. Bewertung der durch die SLR identifizierten Confounder nach klinischer Relevanz und Vollständigkeit basierend auf den Einschätzungen des Expertengremiums.

4. Prüfen der Verfügbarkeit der Confounder in der jeweiligen Ide-Cel Kohorte und der RWE Kohorte. Confounder, die nicht in beiden Kohorten vorhanden sind, wurden ausgeschlossen.

5. Prüfen der fehlenden Werte der verfügbaren Confounder in der jeweiligen Ide-Cel Kohorte und der RWE Kohorte; Ausschluss von Confoundern mit ≥ 30 % fehlenden Werten.

6. Prüfen der Redundanz bzw. Korrelation zwischen einzelnen Confoundern in der jeweiligen Ide-Cel Kohorte und der RWE Kohorte; gegebenenfalls Neukodierung der Confounder.

7. Definition des Typs der finalen Confounder (kategorial/kontinuierlich); Definition der Kategorien für kategoriale Confounder.

8. Da das statistische Modell konvergierte war kein Ausschluss von Confoundern durch Backwards Selektion basierend auf klinischer Relevanz (gemäß Experteninterviews) und Anzahl der Publikationen, die den Confounder nennen, nötig.

Das Vorgehen der Confounder Selektion für die Nachbeobachtungsphase der Studie MM-007 erfolgte analog. Eine Übersicht der identifizierten Confounder sowie der finalen Auswahl können Tabelle 4-107 sowie Tabelle 4-108 in Abschnitt 4.3.2.4.2.1 entnommen werden.

Für den ITC nach CA089-003 wurden fehlende Werte mittels multipler Imputation ersetzt. Gleichzeitig wurde der Anteil fehlender Werte berichtet und bei der Ergebnisinterpretation berücksichtigt.

Für den ITC nach CA089-007 wurden fehlende Werte nicht imputiert, ein Eliminierungsverfahren (Complete-Case Analyse) wurde durchgeführt. Der Anteil fehlender Werte wurde als gering eingeschätzt, da die Studie PREAMBLE vorwiegend prospektive Eigenschaften aufweist und die Daten kontrollierten Interventionsstudien entstammen. Fehlende Werte wurden dennoch berichtet und bei der Ergebnisinterpretation berücksichtigt.

Der für den ITC herangezogene Zeitpunkt der Baseline wurde für die ERRMM Kohorte der Studie MM-007 primär als der Zeitpunkt definiert, zu dem die Patienten als Folgetherapie auf die Studienmedikation eine Nachfolgetherapie nach einer Therapie mit Daratumumab erhalten haben. Somit entspricht der für den ITC herangezogene Zeitpunkt der Baseline nicht dem für die Studie MM-007 definierten Zeitpunkt der Baseline. In der Folge ist die Anzahl der final berücksichtigten Confounder reduziert und umfasst nur die Confounder „Alter“, „Geschlecht“ und „Anzahl früherer Therapien“. Das Alter konnte auf Basis des Geburtsdatums neu berechnet werden, für den Confounder Geschlecht wurde davon ausgegangen, dass sich dieses im Laufe der Studie nicht geändert hat, die Anzahl früherer Therapien konnte ebenfalls berechnet werden.

Aufgrund fehlender Werte zu anderen möglichen Confoundern zum Zeitpunkt der neuen Baseline, konnten keine weiteren Faktoren betrachtet werden.

4.2.5.6.5.2 Verwendete statistische Methoden für die ITCs von Ide-Cel gegenüber den RWE Studien und der klinischen Studie MM-007

ITC nach CA089-003 und CA089-007 (Ide-Cel vs. RWE Studien)

Hauptanalyse: Propensity Score (PS) Modellierung mit Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW)

Propensity Score Methoden zum Vergleich der Kohorten der Studien KarMMa und NDS-MM-003 waren im SAP der Ursprungsstudie NDS-MM-003 bereits präspezifiziert und wurden auch für die vergleichenden Wirksamkeitsanalysen von Ide-Cel vs. der Studie PREAMBLE herangezogen. Im ersten Schritt wurden PS für jeden Patient unter Verwendung eines multivariaten logistischen Modells, welches die relevanten Confounder (siehe Abschnitt 4.2.5.6.5.1) einschloss, berechnet. Die Patienten wurden dann in Abhängigkeit von ihrem PS gewichtet; die Gewichtung erfolgte mit Hilfe eines Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) Verfahrens. Zur Vermeidung extremer Gewichtungen wurden stabilisierte Gewichte verwendet. Die stabilisierten Gewichte basierten auf dem PS, der für jeden Patienten berechnet wurde. Für die Patienten der Ide-Cel Studie waren die Gewichte wie folgt:

$$\frac{1}{PS} \times \text{Anteil der Patienten aus der Ide-Cel Studie}$$

Für die Patienten der ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003 und PREAMBLE wurden die Gewichte wie folgt definiert:

$$\frac{1}{1-PS} \times \text{Anteil der Patienten aus der RWE Studie}$$

Falls erforderlich wurde für den Vergleich gegenüber der ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003 ein „Trimming“ durchgeführt, d. h. Patienten in sich nicht überlappenden Bereichen des PS wurden ausgeschlossen. Für den Vergleich gegenüber der ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE war kein Trimming notwendig. Wenn nach der Propensity Score Gewichtung immer noch eine Unbalanciertheit für einige Confounder zwischen der Ide-Cel und RWE Kohorte bestand, wurde ein sogenannter „double robustness“ Ansatz durchgeführt. Ein solcher Ansatz sah vor, dass unbalancierte Confounder in das Regressionsmodell aufgenommen wurden, um adjustierte vergleichende Analysen durchzuführen.

Genauere Details können dem angehängten Ide-Cel RWE SAP entnommen werden (BMS 2021f).

Sensitivitätsanalyse: Naiver Vergleich (Univariates Cox-Proportional-Hazards-Modell ohne Adjustierung und multivariates Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Adjustierung)

Zunächst wurde für den naiven Vergleich ein nicht adjustiertes, univariates Regressionsmodell verwendet. Der Behandlungsindikator (Ide-Cel ja vs. nein) wurde als einzige unabhängige Variable eingeschlossen. Es wurden keine zusätzlichen Confounder oder Strata in das Modell einbezogen. Zudem wurde ein multivariates Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Adjustierung durchgeführt. Für das multivariate Regressionsmodell wurde das beschriebene univariate Regressionsmodell um die relevanten Confounder ergänzt (siehe Abschnitt 4.2.5.6.5.1).

Sensitivitätsanalyse: Propensity Score Matching

Als weitere Sensitivitätsanalyse wurde ein Propensity Score Matching (1:1 Greedy nearest neighbor matching) durchgeführt. Ein Patient der ERRMM Kohorte der RWE Studien wurde mit einem einzelnen Patienten des Leukapherese Analyse-Sets (ITT) bzw. der PRO Analysepopulation der Ide-Cel Studien gematcht, so dass das Matching die kleinste „Within-Pair-Difference“ unter allen verfügbaren Paaren ergab. Das Matching wurde auf Grundlage des Logits des PS mit einer Caliper-Weite von 0,2 Standardabweichungen durchgeführt. Das bedeutet, dass die Patienten nur dann gematcht wurden, wenn der Unterschied in den Logits des PS für Paare von Patienten aus den zwei Kohorten ≤ 0,2 mal die Schätzung der gemeinsamen Standardabweichung der Logits des PS entsprach. Anhand des 1:1 Greedy Nearest Neighbor Matching wurde die Matched RRMM Kohorte gebildet, welche dann mit den Ide-Cel Kohorten verglichen wurde.

Die Balanciertheit von Patientenmerkmalen zwischen den Ide-Cel und RWE Kohorten wurden vor und nach dem PSM überprüft. Eine SMD mit einem Schwellenwert von 0,2 wurde verwendet, um potenziell wichtige Ungleichgewichte anzuzeigen. Confounder, die den Schwellenwert überschritten, wurden als Confounder in die multivariablen Modelle aufgenommen.

ITC Ide-Cel vs. ERRMM Kohorte der Studie MM-007

Hauptanalyse: Propensity Score Modellierung mit Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW)

Zum Vergleich der Kohorten der Ide-Cel Studien gegenüber ERRMM Kohorte der Studie MM-007 wurde basierend auf einer PS Modellierung ein IPTW Verfahren durchgeführt, um Gewichte zu schätzen und im Cox-Proportional-Hazards-Modell heranzuziehen. Im ersten Schritt wurden, analog zum Vorgehen für die ITC nach CA089-003 und CA089-007, PS für jeden Patient unter Verwendung eines multivariaten logistischen Modells, welches die relevanten Confounder einschloss, berechnet. Die Patienten wurden dann in Abhängigkeit von ihrem PS gewichtet; die Gewichtung erfolgte mit Hilfe eines IPTW Verfahrens.

Wenn nach der PS Gewichtung immer noch eine Unbalanciertheit für einige Confounder zwischen der Ide-Cel und der ERRMM Kohorte der Studie MM-007 bestand, wurde ein sogenannter „double robustness“ Ansatz durchgeführt. Es wurden diejenigen Faktoren aus dem

PSM als Kovariaten ins Modell genommen, die im Balance-Check eine SMD von > 0,2 aufwiesen.

Sensitivitätsanalyse: Naiver Vergleich (Univariates Cox-Proportional-Hazards-Modell ohne Adjustierung und multivariates Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Adjustierung)

Für die für den ITC herangezogenen Cox-Proportional-Hazards-Modelle wurden die Überlebenszeiten zunächst ohne weitere Adjustierung („Einfaches Cox-Modell“) verglichen, weiterhin mit Adjustierung für „Alter“, „Geschlecht“, „Zeit seit Erstdiagnose“ und „Anzahl früherer Therapien“ als Confounder und in einem letzten Ansatz mit Adjustierung für „Alter“ (gruppiert als < 75 / ≥ 75 Jahre), „Geschlecht“, „Zeit seit Erstdiagnose“ (gruppiert als < 6 / ≥ 6 Jahre) und „Anzahl früherer Therapien“ (gruppiert als < 6 / ≥ 6) als Strata verglichen. Alle Variablen wurden als relevante Confounder durch die SLR und die Experteninterviews identifiziert und waren in beiden Ide-Cel Studien verfügbar.

Sensitivitätsanalyse: Propensity Score Matching

Es wurden PS Matching-Verfahren angewandt, um die Robustheit der Ergebnisse der oben beschriebenen Analysen zu prüfen. Dazu wurden PS Methoden wie folgt eingesetzt:

Mit Hilfe eines Propensity Score Modells mit den Faktoren „Alter“, „Geschlecht“, „Zeit seit Erstdiagnose“ und „Anzahl früherer Therapien“ (gruppiert) wurden Beobachtungen aus beiden Studien mit Zurücklegen und Caliper 0,2 gematcht. Dann wurden Cox-Proportional-Hazards-Modelle auf Basis derjenigen Beobachtungen berechnet, die einen Matching-Partner hatten. Die Cox-Proportional-Hazards-Modelle enthielten jeweils die Behandlung und dazu diejenigen Faktoren, die im Balance-Check des Propensity Score Modells eine absolute SMD von > 0,2 zeigten und damit keinen optimalen Match.

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 4-16: 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	nein	ja	laufend	Studiendauer: ca. 7 Jahre Voraussichtliches Studienende: November 2025	2:1 Randomisierung zu Behandlungsarm A oder Behandlungsarm B Behandlungsarm A: Ide-Cel Behandlungsarm B: Standard Therapie-regime nach dem Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der vorangegangenen Therapie-regime 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 4-16 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: 02.11.2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-16 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
KarMMa-3 NCT03651128	Laufende Studie ohne vorliegende Zwischenergebnisse
Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

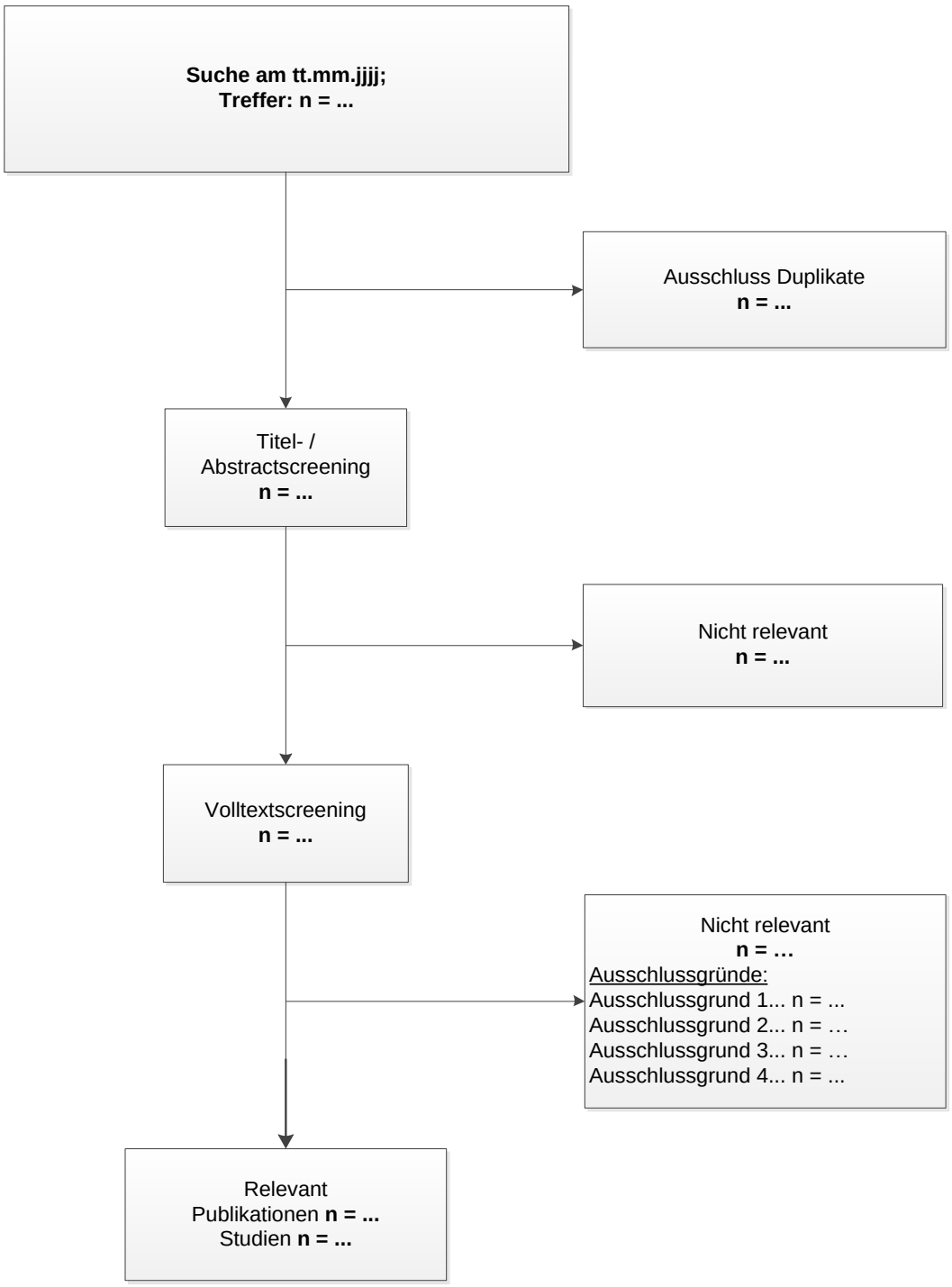


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Da es sich bei den Zulassungsstudien von Ide-Cel um einarmige Studien handelt, erfolgte die bibliografische Literaturrecherche sowie die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken für das zu bewertende Arzneimittel unter „Weitere Untersuchungen“ (Abschnitt 4.3.2.3).

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 4-16) 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 4-18: 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)**
Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.
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. Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-18 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.

Da es sich bei den Zulassungsstudien von Ide-Cel um einarmige Studien handelt, erfolgte die bibliografische Literaturrecherche sowie die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken für das zu bewertende Arzneimittel unter „Weitere Untersuchungen" (Abschnitt 4.3.2.3).

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 4-16) 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 4-19: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen[a]**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-19 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.

Da es sich bei den Zulassungsstudien von Ide-Cel um einarmige Studien handelt, erfolgte die Suche auf der Internetseite des G-BA für das zu bewertende Arzneimittel unter „Weitere Untersuchungen" (Abschnitt 4.3.2.3).

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 4-20: 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])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Keine						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Keine						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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

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

Es konnte keine relevante RCT mit Ide-Cel 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 4-21: 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**
Nicht zutreffend.						
Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Nicht zutreffend.			
Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)			

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)**	**Geschlecht w/m (%)**	***ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika*** ***z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig***
Nicht zutreffend.				
Abkürzungen: m: männlich; N: Anzahl Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); w: weiblich				

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend.							
Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					
Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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
Nicht zutreffend.						
Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

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 4-28: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)**
Nicht zutreffend.	
Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)	

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [19]

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.

[16] unbesetzt

- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.

- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-29: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Gesamtmortalität						
Nicht zutreffend	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
Nicht zutreffend						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-30 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.

Tabelle 4-30: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Gesamtmortalität						
Nicht zutreffend	p=0,345	p=0,321	**p=0,003**	**p=0,041**	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	**p<0,001**	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
Nicht zutreffend						
Abkürzungen: k.A.: keine Angabe						

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.

Nicht zutreffend.

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).

Nicht zutreffend.

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 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
Nicht zutreffend.					
Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					

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 4-32: 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>
Nicht zutreffend.					

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 4-33: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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 <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
Nicht zutreffend.						

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

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 4-35: 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)**
Nicht zutreffend.	
Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-36: 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		
Nicht zutreffend.						

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 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

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 4-38: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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 4-39: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				
Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat				

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*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-40: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
KarMMa (BB2121-MM-001) NCT03361748	Ja	Ja	Laufend	Studiendauer: ca. 7 Jahre Primärer Datenschnitt: 16.10.2019 2. Datenschnitt: 14.01.2020 3. Datenschnitt: 07.04.2020 4. Datenschnitt: 21.12.2020	Ide-Cel
CRB-401 NCT02658929	Ja	Ja	Laufend	Studiendauer: ca. 8 Jahre Primärer Datenschnitt: 22.07.2019 2. Datenschnitt: 14.01.2020 3. Datenschnitt: 07.04.2020	Ide-Cel
NDS-MM-003[a]	Ja	Ja	Laufend	1. Datenschnitt: 30.10.2019[a]	Konventionelle Therapie-optionen
LTF-305[b] NCT02786511	Nein	Ja	Laufend	Studiendauer: ca. 3,5 Jahre	Keine (Long term Follow-Up Studie nach Ide-Cel Therapie)

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
GC-LTFU-001 NCT03435796	Nein	Ja	Laufend	Studiendauer: ca. 14 Jahre	Keine (Long term Follow-Up Studie nach GM T-Zelltherapie)
KarMMa-2 (BB2121-MM-002) NCT03601078	Nein	Ja	Laufend	Studiendauer: ca. 5 Jahre	Ide-Cel
KarMMa-4 (BB2121-MM-004) NCT04196491	Nein	Ja	Laufend	Studiendauer: ca. 5 Jahre	Ide-Cel
a: Die Studiendauer ist nicht zutreffend, da es sich bei der Studie NDS-MM-003 um eine retrospektive Kohortenstudie handelt. Die Datensammlung erfolgte über Studienzentren (dabei primär Zentren in Nordamerika und Europa einschließlich Deutschland), US-Register sowie Forschungsdatenbanken. b: Die Patienten der Studie LTF-305 sind in die Studie GC-LTFU-001 übergegangen. Abkürzungen: GM: genmodifiziert; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-16 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: 02.11.2021

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-16 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-41: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
LTF-305[a] NCT02786511	Keine Intervention (Long term Follow-Up Studie)
GC-LTFU-001 NCT03435796	Keine Intervention (Long term Follow-Up Studie) Das in der Studie GC-LTFU-001 beobachtete Gesamtüberleben der Patienten wird im Rahmen der klinischen Studien KarMMa und CRB-401 berichtet.
KarMMa-2 (BB2121-MM-002) NCT03601078	Laufende Studie ohne vorliegende Zwischenergebnisse
KarMMa-4 (BB2121-MM-004) NCT04196491	Laufende Studie ohne vorliegende Zwischenergebnisse
a: Die Patienten der Studie LTF-305 sind in die Studie GC-LTFU-001 übergegangen.	

4.3.2.3.1.2 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.

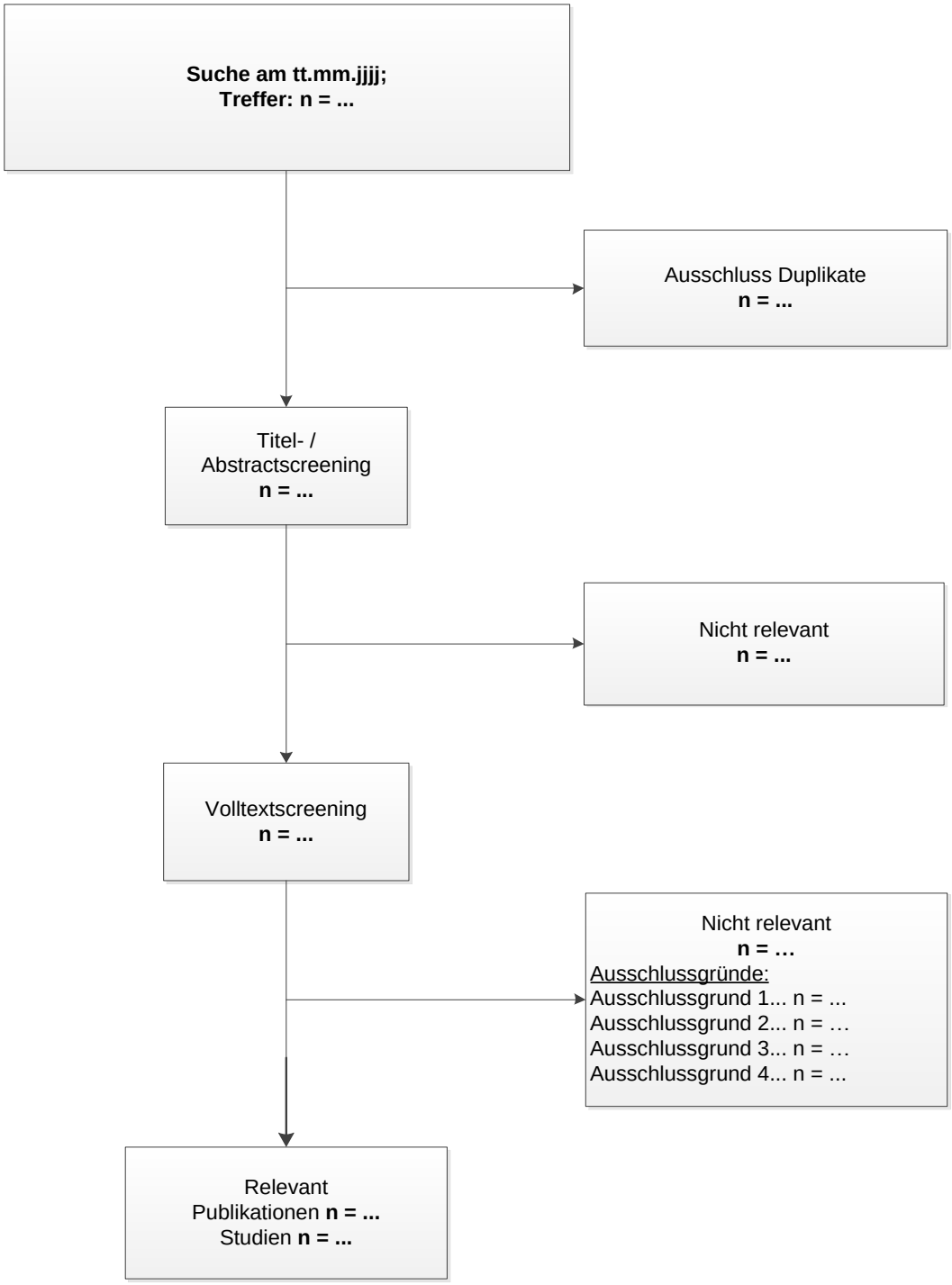


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

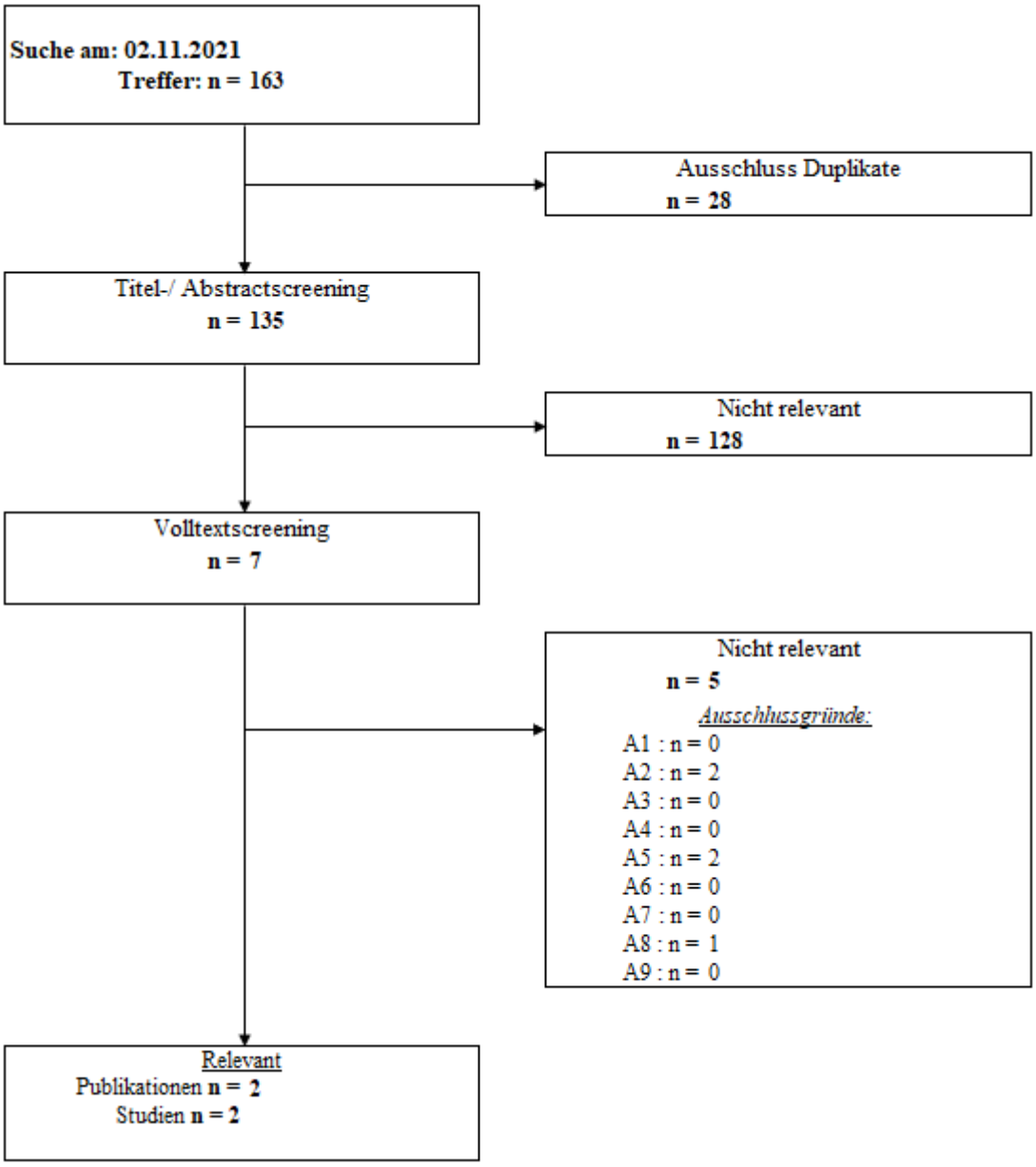


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Abkürzungen: n: Anzahl

Die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen zu Ide-Cel fand am 02.11.2021 statt und erzielte insgesamt 163 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 28) wurden Titel und Abstract der 135 verbleibenden Publikationen gesichtet und unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien aus Tabelle 4-7 auf ihre Relevanz für die vorliegende Fragestellung beurteilt. Nach Ausschluss von 1.281 Publikationen wurden sieben Publikationen im Volltextscreening betrachtet. Dabei konnten zwei relevante

Publikationen identifiziert werden. Es handelt sich hierbei um Publikationen zu den Studien KarMMa und CRB-401 (Munshi 2021; Raje 2019).

4.3.2.3.1.3 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 4-16) 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 4-42: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien 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 (BB2121-MM-001)	ClinicalTrials.gov.: NCT03361748 (ClinicalTrials.gov 2021a) EU-Clinical Trials: 2017-002245-29 (EU-CTR 2017) WHO-ICTRP: NCT03361748 (WHO ICTRP 2021b)	Ja	Ja	Laufend
CRB-401	ClinicalTrials.gov.: NCT02658929 (ClinicalTrials.gov 2020) WHO ICTRP: NCT NCT02658929 (WHO ICTRP 2021c)	Ja	Ja	Laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Abkürzungen: WHO ICTRP: World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform Search Portal				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-42 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: 02.11.2021

Über das Suchportal der EMA und der AMIce Datenbank konnten bei der Suche am 02.11.2021 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge, Publikationen oder Studienberichte identifiziert werden.

4.3.2.3.1.4 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 4-16) 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 4-43: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen[a]**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-43 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA nach zusätzlichen Informationen zu den klinischen Studien KarMMa und CRB-401 wurde am 02.11.2021 durchgeführt. Sie führte zu keinen Ergebnissen.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Studien 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 4-44: Studienpool – Studien 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])**
placebokontrolliert						
Keine						
aktivkontrolliert						
Keine						
einarmig						
KarMMa (BB2121-MM-001)	Ja	Ja	Nein	Ja (Celgene 2020a)	Ja ClinicalTrials.gov: NCT03361748 (ClinicalTrials.gov 2021a) EU-Clinical Trials: 2017-002245-29 (EU-CTR 2017) WHO ICTRP: NCT03361748 (WHO ICTRP 2021b)	Ja (Munshi 2021)
CRB-401	Ja	Ja	Nein	Ja (Celgene 2020b)	Ja ClinicalTrials.gov: NCT02658929 (ClinicalTrials.gov 2020) WHO ICTRP: NCT NCT02658929 (WHO ICTRP 2021c)	Ja (Raje 2019)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsorte 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])
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; WHO ICTRP: World Health Organization International Clinical Trials Registry Search Portal						

Relevante klinische Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind die Studien KarMMa und CRB-401.

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.

4.3.2.3.2.1 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 4-45: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studien mit Ide-Cel						
KarMMa (BB2121-MM-001)	Einarmig Phase II-Studie Offen, multizentrisch, multinational	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit Multiplem Myelom, welche mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers erhalten, und refraktär auf die letzte Therapie waren; ECOG PS 0 oder 1	Intervention: Ide-Cel (150 – 450x 10^6 CAR-positive T-Zellen), einmalige Gabe [b] Zahl der Patienten: Leukapherese Analyse-Set (ITT) (150 – 450 x 10^6 CAR-positive T-Zellen): N = 140 Ide-Cel behandelte Population (150 – 450 x 10^6 CAR-positive T-Zellen): N = 128 Zahl der Patienten mit zulassungskonformer Dosierung (300 – 450 x 10^6 CAR-positive T-Zellen)[d]: Leukapherese Analyse-Set (ITT): N = 136	Studiendauer: ca. 7 Jahre (laufend) Vorbehandlungsphase: Zeitraum vom Screening über die Leukapherese bis zur LDC Behandlungsphase: Zeitraum ab der LDC bis einschließlich der Infusion mit Ide-Cel Nachbehandlungs-phase: begann nach der Infusion mit Ide-Cel Primärer Datenschnitt: 16.10.2019 2. Datenschnitt: 14.01.2020 3. Datenschnitt: 07.04.2020 4. Datenschnitt: 21.12.2020	Nordamerika (USA, Kanada) & Europa (Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien und Spanien) 12/2017 – Laufend	primärer Endpunkt: ORR sekundäre Endpunkte: OS PFS Ansprechen gemäß IMWG Kriterien Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des -MY20 Gesundheitszustand gemessen anhand des EQ-5D VAS Gesundheitsbezogene Lebensqualität Verträglichkeit

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			Ide-Cel behandelte Population: N = 124			
CRB-401	Einarmig Phase I-Studie Zweiteilig (Teil A und Teil B) Offen, multizentrisch	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom; ECOG PS 0 oder 1 [a] Teil A: mindestens drei vorausgegangene Myelom-Therapien, einschließlich einem Immunmodulator und einem Proteasominhibitor, oder Doppelrefraktärität auf einen Proteasominhibitor und einen Immunmodulator Teil B: vorausgegangene Behandlung mit einem Proteasominhibitor, einem Immun-modulator und Daratumumab und Refraktärität auf die letzte Therapie	Intervention: Ide-Cel (50 – 800 x 10^6 CAR-positive T-Zellen), einmalig [c] Zahl der Patienten mit zulassungskonformer Dosierung (450 x 10^6 CAR-positive T-Zellen) [d]: Leukapherese Analyse-Set (ITT): N = 42 Ide-Cel behandelte Population: N = 38	Studiendauer: ca. 8 Jahre (laufend) Vorbehandlungsphase: Zeitraum vom Screening über die Leukapherese bis zur LDC Behandlungsphase: Zeitraum ab der LDC bis einschließlich der Infusion mit Ide-Cel Nachbehandlungs-phase: begann nach der Infusion mit Ide-Cel Primärer Datenschnitt: 22.07.2019 2. Datenschnitt: 14.01.2020 3. Datenschnitt: 07.04.2020	USA 12/2015 – Laufend	primärer Endpunkt: Verträglichkeit sekundäre/explorative Endpunkte: Ansprechen gemäß IMWG Kriterien OS PFS

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte

a: Die vollständigen Ein- bzw. Ausschlusskriterien sind den jeweiligen Studienprotokollen der Studien KarMMa und CRB-401 zu entnehmen.

b: In der Studie KarMMa war eine Wiederbehandlung mit Ide-Cel durch eine weitere Infusion und vorausgehender LDC, mit oder ohne einer Myelom-Brückentherapie, nach einer PD erlaubt, wenn die im Studienprotokoll präspezifizierten Eignungskriterien erfüllt waren. Zahl der Patienten mit Wiederbehandlung ($150 – 450 \times 10^6$ CAR-positive T-Zellen): N = 27

c: In der Studie CRB-401 war eine Wiederbehandlung mit Ide-Cel nach einer PD erlaubt, wenn die im Studienprotokoll präspezifizierten Kriterien für die Eignung für eine Wiederbehandlung erfüllt waren. Zahl der Patienten mit Wiederbehandlung (450×10^6 CAR-positive T-Zellen): N = 6

d: Tabelle 4-6 stellt die Dosis der Gesamtzahl CAR-positiver T-Zellen mit den zugehörigen Dosisbereichen der lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen gemäß Zulassung gegenüber.

Abkürzungen: CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); CD: Cluster of Differentiation; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IMWG: International Myeloma Working Group; ITT: Intention-to-Treat; LDC: Lymphodepleting Chemotherapy (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion); N: Anzahl Patienten; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)

Tabelle 4-46: Charakterisierung der Interventionen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	Kontrollarm	Vorbehandlung
Studien mit Ide-Cel			
KarMMa (BB2121-MM-001)	Ide-Cel, einmalige Gabe[a], 300 – 450 x 10^6 CAR-positive T-Zellen[b]	Nicht zutreffend	Leukapherese (Gewinnung von Leukozyten zur patientenindividuellen Herstellung von Ide-Cel) LDC bestehend aus Cyclophosphamid 300 mg/m^2/Tag und Fludarabin 30 mg/m^2/Tag, jeweils intravenös verabreicht über drei Tage (Tag -5, -4 und -3 vor der Infusion mit Ide-Cel) Bei Bedarf: Myelom-Brückentherapie[d] zwischen Leukapherese und LDC
CRB-401	Ide-Cel, einmalige Gabe[c], 450 x 10^6 CAR-positive T-Zellen [b]	Nicht zutreffend	Leukapherese (Gewinnung von Leukozyten zur patientenindividuellen Herstellung von Ide-Cel) LDC bestehend aus Cyclophosphamid 300 mg/m^2/Tag and Fludarabin 30 mg/m^2/Tag, jeweils intravenös verabreicht über drei Tage (Tag -5, -4 und -3 vor der Infusion mit Ide-Cel) Bei Bedarf: Myelom-Brückentherapie zwischen Leukapherese und LDC[d]

a: In der Studie KarMMa war eine Wiederbehandlung mit Ide-Cel durch eine weitere Infusion und vorausgehender LDC, mit oder ohne einer Myelom-Brückentherapie, nach einer PD erlaubt, wenn die im Studienprotokoll präspezifizierten Eignungskriterien erfüllt waren.

b: Für die Beschreibung diente die zulassungskonforme Dosierung 300 – 450 x 10^6 CAR-positive T-Zellen, da die Ergebnisse im Abschnitt 4.3.2.3 für diese Population dargestellt wurden.

c: In der Studie CRB-401 war eine Wiederbehandlung mit Ide-Cel nach einer PD erlaubt, wenn die im Studienprotokoll präspezifizierten Kriterien für die Eignung für eine Wiederbehandlung erfüllt waren.

d: Erläuterungen zur Myelom-Brückentherapie sind Abschnitt 4.3.2.3.2.1 mit den jeweiligen Beschreibungen der Studien KarMMa und CRB-401 zu entnehmen.

Abkürzungen: CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); mg/m^2: Milligramm pro Quadratmeter; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease)

Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie KarMMa mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie				
KarMMa				
	Leukapherese Analyse-Set (ITT) Ide-Cel (CAR-positive T-Zellen) Zieldosis	**Ide-Cel behandelte Population Ide-Cel (CAR-positive T-Zellen) Zieldosis**		
	300 bis 450 x 10^6 (N = 136)	**300 x 10^6 (N = 70)**	**450 x 10^6 (N = 54)**	**Gesamt 300 bis 450 x 10^6 (N = 124)**
Demografische Charakteristika				
Alter (Jahre)				
N	136	70	54	124
Median	61,0	60,5	62,0	61,0
Min; Max	33; 78	33; 76	43; 78	33; 78
Altersgruppe, n (%)				
N	136	70	54	124
< 65 Jahre	89 (65,4)	47 (67,1)	33 (61,1)	80 (64,5)
≥ 65 Jahre	47 (34,6)	23 (32,9)	21 (38,9)	44 (35,5)
< 75 Jahre	131 (96,3)	69 (98,6)	51 (94,4)	120 (96,8)
≥ 75 Jahre	5 (3,7)	1 (1,4)	3 (5,6)	4 (3,2)
Geschlecht, n (%)				
N	136	70	54	124
Männlich	78 (57,4)	38 (54,3)	34 (63,0)	72 (58,1)
Weiblich	58 (42,6)	32 (45,7)	20 (37,0)	52 (41,9)
Ethnische Herkunft, n (%)				
N	136	70	54	124
Asiatisch	3 (2,2)	3 (4,3)	0	3 (2,4)
Afroamerikanisch	8 (5,9)	3 (4,3)	3 (5,6)	6 (4,8)
Weiß	109 (80,1)	58 (82,9)	41 (75,9)	99 (79,8)
Unbekannt	10 (7,4)	2 (2,9)	8 (14,8)	10 (8,1)
Andere	6 (4,4)	4 (5,7)	2 (3,7)	6 (4,8)

Studie				
KarMMa				
	Leukapherese Analyse-Set (ITT) Ide-Cel (CAR-positive T-Zellen) Zieldosis	**Ide-Cel behandelte Population Ide-Cel (CAR-positive T-Zellen) Zieldosis**		
	300 bis 450 x 10^6 (N = 136)	**300 x 10^6 (N = 70)**	**450 x 10^6 (N = 54)**	**Gesamt 300 bis 450 x 10^6 (N = 124)**
Krankheitsspezifische Charakteristika				
Zeit seit der ersten Diagnose (in Jahren)[a]				
N	124	70	54	124
Median	5,9	6,6	5,8	5,9
Min; Max	1,0; 17,9	1,7; 17,9	1,0; 16,8	1,0; 17,9
ECOG PS, n (%)b				
N	136	70	54	124
0	57 (41,9)	31 (44,3)	23 (42,6)	54 (43,5)
1	76 (55,9)	38 (54,3)	29 (53,7)	67 (54,0)
2[b]	3 (2,2)	1 (1,4)	2 (3,7)	3 (2,4)
Zytogenetische Risikogruppe zu Baseline[c], n (%)				
N	136	70	54	124
Hohes Risikod	45 (33,1)	20 (28,6)	24 (44,4)	44 (35,5)
Kein hohes Risiko	70 (51,5)	38 (54,3)	25 (46,3)	63 (50,8)
Unbekannt oder nicht berichtet	21 (15,4)	12 (17,1)	5 (9,3)	17 (13,7)
Messbare Erkrankung[d] zu Baseline, n (%)				
N	136	70	54	124
Ja	118 (86,8)	65 (92,9)	53 (98,1)	118 (95,2)
Nein	6 (4,4)	5 (7,1)	1 (1,9)	6 (4,8)
Unbekannt oder nicht berichtet	12 (8,8)	0	0	0
ISS-Stadium zu Baseline (abgeleitet)[e], n (%)				
N	136	70	54	124
Stadium I	49 (36,0)	31 (44,3)	17 (31,5)	48 (38,7)
Stadium II	52 (38,2)	24 (34,3)	23 (42,6)	47 (37,9)
Stadium III	35 (25,7)	15 (21,4)	14 (25,9)	29 (23,4)

Studie				
KarMMa				
	Leukapherese Analyse-Set (ITT) Ide-Cel (CAR-positive T-Zellen) Zieldosis	**Ide-Cel behandelte Population Ide-Cel (CAR-positive T-Zellen) Zieldosis**		
	300 bis 450 x 10^6 (N = 136)	**300 x 10^6 (N = 70)**	**450 x 10^6 (N = 54)**	**Gesamt 300 bis 450 x 10^6 (N = 124)**
Revidiertes ISS-Stadium (abgeleitet)[f] zu Baseline, n (%)				
N	136	70	54	124
Stadium I	14 (10,3)	12 (17,1)	2 (3,7)	14 (11,3)
Stadium II	94 (69,1)	43 (61,4)	44 (81,5)	87 (70,2)
Stadium III	25 (18,4)	12 (17,1)	8 (14,8)	20 (16,1)
Unbekannt oder nicht berichtet	3 (2,2)	3 (4,3)	0	3 (2,4)
Tumorlast (basierend auf CD138 + Plasmazellen aus Knochenmarkbiopsie), n (%)				
N	136	70	54	124
Niedrig (< 50 %)	61 (44,8)	33 (47,1)	23 (42,6)	56 (45,2)
Hoch (≥ 50 %)	67 (49,3)	34 (48,6)	28 (51,9)	62 (50,0)
Unbekannt oder nicht berichtet	8 (5,9)	3 (4,3)	3 (5,6)	6 (4,8)
BCMA-Expression des Tumors, n (%)				
N	136	70	54	124
< 50% BCMA+	3 (2,2)	1 (1,4)	2 (3,7)	3 (2,4)
≥ 50% BCMA+	105 (77,2)	60 (85,7)	45 (83,3)	105 (84,7)
Unbekannt oder nicht berichtet	28 (20,6)	9 (12,9)	7 (13,0)	16 (12,9)
Vorliegen von EMP, n (%)				
N	136	70	54	124
Ja	52 (38,2)	34 (48,6)	16 (29,6)	50 (40,3)
Nein	81 (59,6)	36 (51,4)	38 (70,4)	74 (59,7)
Unbekannt oder nicht berichtet	3 (2,2)	0	0	0
Knochenläsionen, n (%)				
N	136	70	54	124
Ja	117 (86,0)	62 (88,6)	44 (81,5)	106 (85,5)
Nein	16 (11,8)	6 (8,6)	9 (16,7)	15 (12,1)
Unbekannt oder nicht berichtet	3 (2,2)	2 (2,9)	1 (1,9)	3 (2,4)

Studie				
KarMMa				
	Leukapherese Analyse-Set (ITT) Ide-Cel (CAR-positive T-Zellen) Zieldosis	**Ide-Cel behandelte Population Ide-Cel (CAR-positive T-Zellen) Zieldosis**		
	300 bis 450 x 10^6 (N = 136)	**300 x 10^6 (N = 70)**	**450 x 10^6 (N = 54)**	**Gesamt 300 bis 450 x 10^6 (N = 124)**
Thrombozytenzahl (10^9/L)				
N	136	70	54	124
Median	129,5	127,0	141,5	130
Min, Max	6, 370	6, 302	14, 370	6, 370
Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien[g]				
N	136	70	54	124
Median	6,0	6,0	5,0	6,0
Min, Max	3, 17	3, 16	3,13	3, 16
Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien[g], n (%)				
N	136	70	54	124
3	16 (11,8)	8 (11,4)	7 (13,0)	15 (12,1)
4	19 (14,0)	8 (11,4)	10 (18,5)	18 (14,5)
5	23 (16,9)	11 (15,7)	11 (20,4)	22 (17,7)
6	24 (17,6)	12 (17,1)	10 (18,5)	22 (17,7)
≥ 7	54 (39,7)	31 (44,3)	16 (29,6)	47 (37,9)
Anzahl vorausgeganger Myelom-Therapien pro Jahr seit Diagnose, n (%)				
N	124	70	54	124
Median	0,9	1,0	0,9	0,9
Min, Max	04; 3,8	0,4; 3,5	0,4; 3,8	0,4; 3,8
Vorausgegangene Myelom-Therapien pro Jahr seit Diagnose[g], n (%)				
N	136	70	54	124
≤ 1	66 (48,5)	34 (48,6)	32 (59,3)	66 (53,2)
> 1	58 (42,6)	36 (51,4)	22 (40,7)	58 (46,8)
Unbekannt oder nicht berichtet	12 (8,8)	0	0	0

Studie				
KarMMa				
	Leukapherese Analyse-Set (ITT) Ide-Cel (CAR-positive T-Zellen) Zieldosis	**Ide-Cel behandelte Population Ide-Cel (CAR-positive T-Zellen) Zieldosis**		
	300 bis 450 x 10^6 (N = 136)	**300 x 10^6 (N = 70)**	**450 x 10^6 (N = 54)**	**Gesamt 300 bis 450 x 10^6 (N = 124)**
Vorausgegangene autologe Stammzellentransplantation[i], n (%)				
N	136	70	54	124
Ja	127 (93,4)	67 (95,7)	49 (90,7)	116 (93,5)
1	81 (59,6)	44 (62,9)	31 (57,4)	75 (60,5)
> 1	46 (33,8)	23 (32,9)	18 (33,3)	41 (33,1)
Nein	9 (6,6)	3 (4,3)	5 (9,3)	8 (6,5)
Myelom-Brückentherapie, n (%)				
N	136	70	54	124
Ja	115 (84,6)	61 (87,1)	47 (87,0)	108 (87,1)
Nein	21 (15,4)	9 (12,9)	7 (13,0)	16 (12,9)
Refraktäritätsstatus, n (%)				
N	136	70	54	124
IMiD®	134 (98,5)	70 (100,0)	52 (96,3)	122 (98,4)
PI	122 (89,7)	63 (90,0)	49 (90,7)	112 (90,3)
Anti-CD38-Antikörper	127 (93,4)	66 (94,3)	50 (92,6)	116 (93,5)
Daratumumab	117 (86,0)	61 (87,1)	45 (83,3)	106 (85,5)
Doppel-refraktär (IMiD® und PI)	120 (88,2)	63 (90,0)	47 (87,0)	110 (88,7)
Dreifach-refraktär (IMiD®, PI und Anti-CD38-Antikörper)	113 (83,1)	60 (85,7)	44 (81,5)	104 (83,9)
Penta-refraktär (Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib und Daratumumab)	36 (26,5)	24 (34,3)	8 (14,8)	32 (25,8)
Refraktär auf die letzte Therapie, n (%)				
N	136	70	54	124
Ja	136 (100,0)	70 (100,0)	54 (100,0)	124 (100,0)
Nein	0	0	0	0
Beta-2-Mikroglobulin (mg/L)				
N	136	70	54	124
Median	4,1	3,4	4,1	3,6
Min, Max	1,3; 32	1,3, 32	1,8; 23	1,3; 32

Studie				
KarMMa				
	Leukapherese Analyse-Set (ITT) Ide-Cel (CAR-positive T-Zellen) Zieldosis	**Ide-Cel behandelte Population Ide-Cel (CAR-positive T-Zellen) Zieldosis**		
	300 bis 450 x 10^6 (N = 136)	**300 x 10^6 (N = 70)**	**450 x 10^6 (N = 54)**	**Gesamt 300 bis 450 x 10^6 (N = 124)**
Baseline Albumin (g/dL)				
N	136	70	54	124
Median	3,7	3,8	3,7	3,7
Min, Max	1,6; 5,0	1,6; 4,9	2,7; 5,0	1,6; 5,0
Korrigiertes Serum Calcium (mmol/L)				
N	129	69	48	117
Median	2,4	2,4	2,4	2,4
Min, Max	2,0; 10,7	2,1; 9,5	2,1; 10,7	2,1; 10,7
Laktat-Dehydrogenase-Werte (LDH) (U/L)				
N	136	70	54	124
Median	217	224,5	207,5	211,5
Min, Max	78; 2150	93, 2150	96, 1335	93; 2150
Kreatinin-Clearance (mmol/l) – n (%)				
N	136	70	54	124
Median	84,4	84,4	80,0	81,8
Min, Max	35,5; 485,5	35,4; 189,2	39,8; 250,2	35,4; 250,2

Studie				
KarMMa				
	Leukapherese Analyse-Set (ITT) Ide-Cel (CAR-positive T-Zellen) Zieldosis	**Ide-Cel behandelte Population Ide-Cel (CAR-positive T-Zellen) Zieldosis**		
	300 bis 450 x 10^6 (N = 136)	**300 x 10^6 (N = 70)**	**450 x 10^6 (N = 54)**	**Gesamt 300 bis 450 x 10^6 (N = 124)**

a: Definiert als Zeitpunkt der der Diagnose +1, und wurde daher nur für die Ide-Cel behandelte Population erhoben.

b: Patienten hatten einen ECOG Status < 2 beim Screening zur Eignung für die Studienteilnahme, verschlechterten sich jedoch anschließend auf ECOG Status 2 zu Baseline vor Beginn der LDC.

c: Die zytogenetische Anomalie zu Baseline wurde, falls verfügbar, auf der Basis der Zytogenetik zu Baseline aus dem Zentrallabor ermittelt. Falls das Zentrallabor nicht verfügbar oder unbekannt war, wurde die Zytogenetik vor dem Screening herangezogen.

d: Ein hohes Risiko wurde definiert als Deletion im Chromosom 17p (del[17p]), Translokation mit Beteiligung der Chromosomen 4 und 14 (t[4;14]), oder Translokation mit Beteiligung der Chromosomen 14 und 16 (t[14;16]).e: Messbare Erkrankung wurde durch das IRC nach den IMWG Kriterien bestimmt.

f: Das ISS Stadium wurde anhand der Baseline Werte von Albumin und β2 Mikroglobulin abgeleitet.

g: Das revidierte ISS Stadium wurde anhand des ISS Stadiums zu Baseline, der zytogenetischen Anomalie und der Serumlaktatdehydrogenase abgeleitet.

h: Die Induktion mit oder ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation und mit oder ohne Erhaltungstherapie wurde als ein Regime angesehen.

i: Patienten, die zuvor ein allogenes Stammzellentransplantat erhalten hatten, wurden anhand der Eignungskriterien nach Studienprotokoll ausgeschlossen und daher bezogen sich alle in der Studie gesammelten Informationen über frühere Stammzellentransplantationen auf vorangegangene autologe Stammzellentransplantationen.

Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-cell maturation antigen); CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); CD: Cluster Differentiation; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMP: Extramedulläres Plasmozytom; g/dL: Gramm pro Deziliter; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IMiD®: Immunmodulator; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Response Committee; ISS: International Staging System; ITT: Intention-to-Treat; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); LDH: Laktat-Dehydrogenase; ml/min: Milliliter pro Minute; mmol/L: Millimol pro Liter; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PI: Proteasominhibitor

Tabelle 4-48: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie CRB-401 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		
CRB-401		
	Leukapherese Analyse-Set (ITT) Teil A und B kombiniert Ide-Cel (CAR-positive T-Zellen) Zieldosis	**Ide-Cel behandelte Population Teil A und B kombiniert Ide-Cel (CAR-positive T-Zellen) Zieldosis**
	450 x 10^6 (N = 42)	**450 x 10^6 (N = 38)**
Demografische Charakteristika		
Alter (Jahre)		
Median	61,0	61,0
Min, Max	37, 80	37, 74
Altersgruppe, n (%)		
< 65 Jahre	28 (66,7)	25 (65,8)
≥ 65 Jahre	14 (33,3)	13 (34,2)
< 75 Jahre	41 (97,6)	38 (100,0)
≥ 75 Jahre	1 (2,4)	0
Geschlecht, n (%)		
Männlich	26 (61,9)	23 (60,5)
Weiblich	16 (38,1)	15 (39,5)
Ethnische Herkunft, n (%)		
Asiatisch	1 (2,4)	1 (2,6)
Afroamerikanisch	2 (4,8)	2 (5,3)
Kaukasisch	38 (90,5)	35 (92,1)
Andere	1 (2,4)	0
Krankheitsspezifische Charakteristika		
Zeit ab der ersten Diagnose bis zur Infusion (Jahre)[a]		
N	38	38
Median	5,4	5,4
Mix; Max	0,8; 35,7	0,8; 35,7
ECOG PS, n (%)		
0	10 (23,8)	9 (23,7)
1	31 (73,8)	28 (73,7)
≥ 2	1 (2,4)	1 (2,6)
Zytogenetische Risikogruppe zu Baseline[b], n (%)		
Hohes Risiko	12 (28,6)	10 (26,3)
Kein hohes Risiko	21 (50,0)	20 (52,6)
Unbekannt oder nicht berichtet	9 (21,4)	8 (21,1)

Studie		
CRB-401		
	Leukapherese Analyse-Set (ITT) Teil A und B kombiniert Ide-Cel (CAR-positive T-Zellen) Zieldosis	**Ide-Cel behandelte Population Teil A und B kombiniert Ide-Cel (CAR-positive T-Zellen) Zieldosis**
	450 x 10^6 (N = 42)	**450 x 10^6 (N = 38)**
Messbare Erkrankung zu Baseline[c], n (%)		
Ja	37 (88,1)	37 (97,4)
Nein	1 (2,4)	1 (2,6)
Unbekannt oder nicht berichtet	4 (9,5)	n. a.
Revidiertes ISS-Stadium zu Baseline, n (%)		
Stadium I	0	0
Stadium II	27 (64,3)	26 (68,4)
Stadium III	7 (16,7)	7 (18,4)
Unbekannt oder nicht berichtet	8 (19,0)	5 (13,2)
Tumorlast (Knochenmarkbiopsie; CD138 + Plasmazellen)[d], n (%)		
Niedrig (< 50 %)	25 (59,5)	24 (63,2)
Hoch (≥ 50%)	16 (38,1)	14 (36,8)
Unbekannt oder nicht berichtet	1 (2,4)	0
BCMA-Expression des Tumors zu Baseline[e] n (%)		
< 50% BCMA+	12 (28,6)	11 (28,9)
≥ 50% BCMA+	22 (52,4)	20 (52,6)
Unbekannt oder nicht berichtet	8 (19,0)	7 (18,4)
Vorliegen von EMP[f], n (%)		
Ja	18 (42,9)	17 (44,7)
Nein	24 (57,1)	21 (55,3)
Knochenläsionen[f], n (%)		
Ja	26 (61,9)	25 (65,8)
Nein	7 (16,7)	7 (18,4)
Nicht durchgeführt	0	0
Unbekannt oder nicht berichtet	9 (21,4)	6 (15,8)
Vorausgegangene Myelom-Therapien[g]		
Median (Min; Max)	6,0 (2; 18)	6,0 (3; 18)

Studie		
CRB-401		
	Leukapherese Analyse-Set (ITT) Teil A und B kombiniert Ide-Cel (CAR-positive T-Zellen) Zieldosis	**Ide-Cel behandelte Population Teil A und B kombiniert Ide-Cel (CAR-positive T-Zellen) Zieldosis**
	450 x 10^6 (N = 42)	**450 x 10^6 (N = 38)**
Vorausgegangene Myelom-Therapien[g], n (%)		
≤ 6	23 (54,8)	22 (57,9)
> 6	19 (45,2)	16 (42,1)
Vorausgegangene Myelom-Therapien pro Jahr seit Diagnose[g], n (%)		
≤ 1	14 (33,3)	14 (36,8)
> 1	24 (57,1)	24 (63,2)
Unbekannt oder nicht berichtet	4 (9,5)	n. a.
Vorausgegangene autologe Stammzellentransplantation, n (%)		
Ja	39 (92,9)	35 (92,1)
1	29 (69,0)	26 (68,4)
> 1	10 (23,9)	9 (23,7)
Myelom-Brückentherapie[h], n (%)		
Ja	22 (52,4)	21 (55,3)
Nein	20 (47,6)	17 (44,7)
Refraktäritätsstatus, n (%)		
IMiD®	40 (95,2)	36 (94,7)
PI	37 (88,1)	33 (86,8)
Anti-CD38-Antikörper	38 (90,5)	35 (92,1)
Doppel-refraktär (IMiD® und PI)	36 (85,7)	32 (84,2)
Dreifach refraktär (IMiD®, PI und Anti-CD38-Antikörper)	32 (76,2)	29 (76,3)
Refraktär auf die letzte Therapie, n (%)	n. a.	34 (89,5)
Baseline Albumin (g/dL)		
Median	3,75	3,80
Min, Max	2,3; 4,9	2,4; 4,5
Kreatinin-Clearance (ml/min) – n (%)		
Median	80,74	82,75
Mix; Max	12,2; 206,8	27,5; 206,8

Studie		
CRB-401		
	Leukapherese Analyse-Set (ITT) Teil A und B kombiniert Ide-Cel (CAR-positive T-Zellen) Zieldosis	**Ide-Cel behandelte Population Teil A und B kombiniert Ide-Cel (CAR-positive T-Zellen) Zieldosis**
	450 x 10^6 (N = 42)	**450 x 10^6 (N = 38)**

a: Die Zeit von der initialen Diagnose bis zur Infusion (in Jahren) war definiert als (Datum der initialen Infusion mit Ide-Cel – Datum der initialen Diagnose +1) /365,25 und wurde daher nur für die Ide-Cel behandelte Population erhoben.

b: Die zytogenetische Risikokategorie "hoch" wurde bei einer der folgenden FISH-Proben als positiv definiert: del17p13, t(14;16) oder t(4;14). Die Risikokategorie "nicht hoch" wurde bei allen zuvor erwähnten Proben als negativ definiert. Das zytogenetische Risiko wurde als "unbekannt" gewertet, wenn der Status von 1 oder mehreren Proben nicht verfügbar war.

c: Messbare Erkrankung zu Baseline basierte auf der Bewertung durch das IRC und der Definition im Protokoll. Die Werte wurden als n. a. (d. h. missing) für Patienten, welche keine Infusion mit Ide-Cel erhalten haben, angegeben.

d: Die Tumorlast wurde anhand des Anteils der CD138+-Zellen oder des Anteils an Plasmazellen in der Knochenmarkbiopsie (letzter Wert zwischen Screening und den nominalen Besuchen zu Baseline), je nachdem welcher Wert höher war (niedrige Tumorlast < 50 %, hohe Tumorlast: ≥ 50 %). Wenn keiner der beiden Werte verfügbar war, wurde der prozentuale Anteil der Plasmazellen bei der Knochenmarkentnahme zu Studienbeginn verwendet. Anmerkung: Ein Patient, welcher eine Zieldosis von 800 x 10^6 CAR-T-Zellen erhielt, war ursprünglich als Patient mit einer niedrigen Tumorlast während der Wahl der RP2D-Dosis kategorisiert.

e: Für alle Kohorten des Teils A und für die Kohorte 1 und 2 des Teils B, wurden der maximale und der minimale Wert zwischen den vom Zentrallabor berichteten Vorscreening und den Screening Besuchen zur Bestimmung der BCMA-Gruppen verwendet, wenn der Patient in einer Kohorte mit hohem BCMA (alle Kohorten des Teils A und Kohorte 2 des Teils B) oder in einer Kohorte mit niedrigem BCMA (Kohorte 1 des Teils B) eingeschlossen war. Wenn die Werte aus beiden Besuchen fehlten, wurde der nominale Wert für den Besuch zu Studienbeginn verwendet. Wenn es mehrere Messungen innerhalb desselben Besuchs gab, wurde die Messung mit dem spätesten Datum verwendet. Für Kohorte 3 des Teils B wurde der abgeleitet Wert zu Baseline verwendet.

f: EMP und Knochenläsionen wurden als vorhanden bewertet, solange sie zu irgendeinem Zeitpunkt vor der ersten LDC für die initiale Infusion mit Ide-Cel vorhanden waren.

g: Einschließlich vor der allogenen Stammzellentransplantation. Die Werte wurden als n. a. (d. h. missing) für Patienten, welche keine Infusion mit Ide-Cel erhalten haben, angegeben.

h: Die Myelom-Brückentherapien für die initiale Infusion mit Ide-Cel wurden als Nicht-Protokoll Myelom-Brückentherapien definiert, die zwischen dem Datum der Leukapherese und dem Datum der ersten LDC (beide einschließlich) oder vor dem Datum der Leukapherese begonnen haben, aber am/nach dem Datum der Leukapherese weiterliefen. Die von den Prüfärzten im CRF als Myelom-Brückentherapien bewerteten Brückentherapien, die möglicherweise vor dem Zeitpunkt der Leukapherese beendet wurden, wurden ebenfalls einbezogen.

Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-cell maturation antigen); CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); CD: Cluster of Differentiation; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMP: Extramedulläres Plasmozytom; g/dL: Gramm pro Deziliter; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IMiD®: Immunmodulator; IRC: Independent Response Committee; ISS: International Staging System; ITT: Intention-to-Treat; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); ml/min: Milliliter pro Minute; mmol/L: Millimol pro Liter; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. a.: nicht verfügbar (not available); PI: Proteasominhibitor; RP2D: Empfohlene Dosierung für die Phase II (150 – 450 x 10^6 CAR positive T-Zellen)

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 (BB2121-MM-001)

Bei der Studie KarMMa handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische, multinationale und prospektive Phase II-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Ide-Cel in Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mit mindestens drei vorausgegangenen Myelom-Therapien einschließlich eines IMiD®, PI und Anti-CD38-Antikörper behandelt wurden und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, untersucht.

Der primäre Endpunkt der Studie KarMMa war das Gesamtansprechen. Weitere Details zu den untersuchten patientenrelevanten Endpunkten sind in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

Intervention

Die Studie umfasste drei Phasen: eine Vorbehandlungsphase, eine Behandlungsphase und eine Nachbehandlungsphase. Das Studienschema für die Vorbehandlungs- und die Behandlungsphase ist in Abbildung 5 dargestellt.

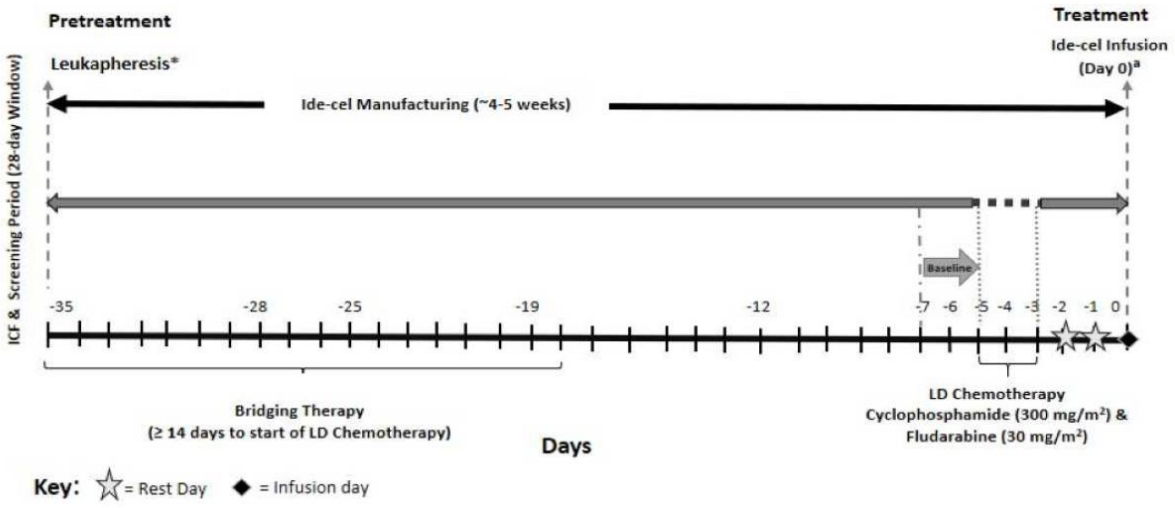


Abbildung 5: Studienschema der Studie KarMMa – Vorbehandlungs- und Behandlungsphase

ICF: Einverständniserklärung (Informed Consent Form); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; LD Chemotherapy: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion
* Die Leukapherese wurde circa vier bis fünf Wochen vor der geplanten Infusion von Ide-Cel durchgeführt
[a] Die Patienten mussten bis zum 14. Tag nach der Infusion mit Ide-Cel im Krankenhaus verbleiben. Die Patienten sollten sich nach der Entlassung aus dem Krankenhaus in einem Umkreis von 30 Fahrminuten vom Krankenhaus aufhalten und mussten ab dem 15. Tag bis einen Monat nach der Infusion mit Ide-Cel einen (oder mehrere) engagierten medizinischen Betreuer gehabt haben.

Vorbehandlungsphase

Die Vorbehandlungsphase umfasste den Zeitraum vom Screening über die Leukapherese bis zur LDC.

Zunächst wurden die Patienten, nach Einholung der Einverständniserklärung, einem Screening unterzogen, bei dem die Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie überprüft wurden. Bei Eignung wurden dem Patienten per Leukapherese die PBMC zur Herstellung von Ide-Cel aus dem Blut gewonnen. Ide-Cel ist eine autologe Zelltherapie und wird patientenindividuell hergestellt. In der Studie KarMMa konnte Ide-Cel für 99 % der Patienten erfolgreich hergestellt werden.

Eine Myelom-Brückentherapie zur Krankheitskontrolle des Multiplen Myeloms, war nach Ermessen des behandelnden Arztes zwischen Leukapherese und LDC möglich. 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. Experimentelle Wirkstoffe und Myelom-Therapien, welche die Patienten zuvor noch nicht erhalten hatten, durften nicht als Myelom-Brückentherapie eingesetzt werden.

Um die Sicherheit und Eignung der Patienten mit Myelom-Brückentherapie für die Durchführung der LDC zu gewährleisten, wurde eine weitere Krankheitsbeurteilung entsprechend der initialen Ausgangsuntersuchungen innerhalb von 72 Stunden vor Beginn der LDC durchgeführt. Diese umfasste eine erneute Myelom-Stadieneinteilung (Re-staging) sowie die Bestimmung der wichtigsten Laborparameter. Zusätzlich waren eine erneute Knochenmarksuntersuchung und kardiologische Untersuchungen notwendig.

Behandlungsphase

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 intravenösen Gabe von Cyclophosphamid (300 mg/m^2) gefolgt von Fludarabin (30 mg/m^2). Nach einer zweitägigen Pause erfolgte die Infusion mit Ide-Cel. Der Gesundheitszustand der Patienten durfte sich bis zur Infusion mit Ide-Cel nicht klinisch signifikant verschlechtert haben. Eine Verzögerung der Infusion mit Ide-Cel war bei einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes des Patienten gemäß Studienprotokoll möglich. Der Herstellungszeitraum und die Zieldosierung von Ide-Cel (d. h. 150, 300 oder 450 x 10^6 CAR-T-Zellen) wurden vor dem Screening der Patienten festgelegt. Die Studienzentren wurden

bei regelmäßigen Treffen mit den Prüfärzten über die für den zugewiesenen Herstellungszeitraum gewählte Dosis informiert. Ide-Cel wurde in einem Dosisbereich von $150 – 540 \times 10^6$ CAR-T-Zellen intravenös infundiert, wobei die Zieldosierung 450×10^6 CAR-T-Zellen entsprach. Die maximale Dosis von 540×10^6 CAR-T-Zellen definierte sich aus der Zieldosierung von 450×10^6 CAR-T-Zellen zzgl. einer tolerierten Überschreitung von 20 %. Die Zieldosierung von 450×10^6 CAR-T-Zellen wurde mit dem Protokoll Amendment 2.0 ergänzt. Die Zeit zwischen Leukapherese und der Infusion mit Ide-Cel betrug für alle Datenschnitte im Median 40 Tage.

Nachbehandlungsphase

Die Nachbehandlungsphase begann nach der Infusion mit Ide-Cel. Zur engmaschigen Monitorierung und dem Management von potenziell auftretenden unerwünschten Ereignissen wie dem CRS oder Neurotoxizitäten, verblieben die Patienten ab dem Tag der Infusion von Ide-Cel (Tag 0) bis Tag 14 nach der Infusion im Krankenhaus. Alle Patienten wurden für mindestens 24 Monate oder bis zum Eintreten einer dokumentierten PD nachbeobachtet, je nachdem welches Ereignis später eintrat. Kontrolluntersuchungen, u. a. zur Beurteilung der Wirksamkeit, Sicherheit und Gesundheitsbezogene Lebensqualität, wurden bis zum sechsten Monat monatlich und danach alle drei Monate durchgeführt. Die Kontrolluntersuchungen wurden für mindestens 24 Monate oder bis zur PD fortgesetzt. Patienten, die innerhalb der 24 Monate eine PD erlitten, verblieben in der Studie und wurden ausgewählten Kontrolluntersuchungen bis zum Monat 24 zugeführt. Für Patienten ohne PD werden Kontrolluntersuchungen bis zu fünf Jahren nach der Infusion mit Ide-Cel durchgeführt. Eine Wiederbehandlung mit Ide-Cel durch eine weitere Infusion und vorausgehender LDC, mit oder ohne Myelom-Brückentherapie, war nach einer PD erlaubt, wenn die im Studienprotokoll präspezifizierten Eignungskriterien erfüllt waren.

Beobachtungsdauer

Die mediane Nachbeobachtungsdauer ist für alle Datenschnitte der Studie KarMMa in Tabelle 4-49 dargestellt. Eingeschlossene Patienten, die keine Infusion mit Ide-Cel erhalten konnten, wurden bis 30 Tage ab der letzten Studienprozedur (z. B. Leukapherese, LDC, Myelom-Brückentherapie) hinsichtlich nachbeobachtet. Patienten, die mit Ide-Cel wiederbehandelt wurden, wurden über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten ab der zweiten Infusion mit Ide-Cel oder bis zur PD, unabhängig von der ersten Infusion mit Ide-Cel, nachbeobachtet. Progressionsfreie Patienten wurden bis zu fünf Jahre nachbeobachtet.

Tabelle 4-49: Übersicht zur medianen Nachbeobachtungsdauer für den zulassungskonforme Dosisbereich (300 – 450 x 10^6 CAR-positive T-Zellen) der Studie KarMMa

Datenschnitt	**Mediane Nachbeobachtungsdauer in Monaten**	
	Leukapherese Analyse-Set (ITT)[a] **N = 136** **300 – 450 x 10^6 CAR-positive T-Zellen**	**Ide-Cel behandelte Population[b]** **N = 124** **300 – 450 x 10^6 CAR-positive T-Zellen**
16.10.2019	12,5[c]	11,5[d]
14.01.2020	14,3[c]	13,4[d]
07.04.2020	16,5[c]	15,5[d]
21.12.2020	19,9[c]	20,2[d]

a: Umfasst den Zeitraum Leukapherese bis Ende der Nachbeobachtungsphase (Follow-Up).

b: Umfasst den Zeitraum LDC bis Ende des Follow-Up.

c: Berechnet als (letzter bekannter Überlebenszeitpunkt/Zeitpunkt des Todes – Zeitpunkt der Leukapherese+1)/30,4375.

d: Berechnet als die Dauer von (Datum der ersten Infusion mit Ide-Cel – Datum der LDC (in Tagen)) + die Dauer von ((letzter bekannter Überlebenszeitpunkt/Zeitpunkt des Todes – Zeitpunkt der Infusion mit Ide-Cel +1)/30,4375).

Abkürzungen: CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); N: Anzahl Patienten

Nach Austritt aus der Studie (z. B. durch Abbruch der Studie durch den Patienten, der Entscheidung durch den Arzt, dem Abschluss der Nachbeobachtungsphase oder einer PD) werden alle mit Ide-Cel behandelten Patienten, angehalten an der separaten Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie GC-LTFU-001 teilzunehmen. In der Studie GC-LTFU-001 werden mögliche Langzeitnebenwirkungen (verzögerte Toxizitäten) 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 Patienten in der Studie GC-LTFU-001 ab dem Zeitpunkt der letzten Infusion mit Ide-Cel bis zu 15 Jahren monitoriert.

Datenschnitte

Insgesamt sind zum aktuellen Stand vier Datenschnitte für die Studie KarMMa verfügbar: der primäre Datenschnitt vom 16.10.2019, der Datenschnitt vom 14.01.2020, der Datenschnitt vom 07.04.2020 und der Datenschnitt vom 21.12.2020. Alle Datenschnitte wurden behördlich angefordert, wobei der primäre Datenschnitt vom 16.10.2019 präspezifiziert war und die weiteren Datenschnitte nachgereicht wurden. Für den primären Datenschnitt vom 16.10.2020 und für den letzten Datenschnitt vom 21.12.2020 liegt jeweils ein Studienbericht vor (Celgene 2020a, 2021).

Studienpopulation

In die Studie KarMMa wurden erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom eingeschlossen, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, darunter einen IMiD®, einen PI und einen Anti-CD38-Antikörper, erhalten haben. Zudem mussten alle Patienten 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 Kriterien der IMWG (Kumar 2016).

Für die Studie KarMMa wurden insgesamt 158 Patienten hinsichtlich ihrer Eignung für die Studie gescreent. Davon wurden 140 Patienten in die Studie eingeschlossen (d. h. einer Leukapherese unterzogen). Davon erhielten 128 der Patienten eine Infusion mit Ide-Cel. Acht Patienten haben die Studie nach Leukapherese- und vor LDC abgebrochen und vier Patienten zwischen LDC und vor der Infusion. Gründe für den Studienabbruch werden in Tabelle 4-50 aufgezeigt. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden nur die Patienten berücksichtigt, die für eine zulassungskonforme Dosierung vorgesehen waren bzw. diese auch erhalten haben, d. h. 300 bis 450 x 10^6 CAR-positive T-Zellen (entsprechend 260 bis 500 x 10^6 lebensfähige CAR-positive T-Zellen). Patienten, die die Dosisstufe 150x 10^6 CAR-T-Zellen im Rahmen der Studie KarMMa erhielten, wurden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da die Dosisstufe 150 x 10^6 CAR-positive T-Zellen nicht von der Zulassung umfasst ist. Das Leukapherese Analyse-Set (ITT) für die zulassungskonforme Dosierung umfasst 136 Patienten und die Ide-Cel behandelte Population von 124 Patienten. Die Baseline-Charakteristika der Patienten für das Leukapherese Analyse-Set (ITT) und die Ide-Cel behandelte Population sind in Tabelle 4-47 dargestellt. Das Leukapherese Analyse-Set wird als ITT Analyse-Set für die Nutzenbewertung herangezogen. Unter Leukapherese wird die Gewinnung von Leukozyten zur patientenindividuellen Herstellung von Ide-Cel verstanden.

Die Patientencharakteristika in der Studie KarMMa, können wie folgt beschrieben werden: Das Alter betrug im Median 61 Jahre für beide Analysepopulationen. Im Median hatten die Patienten in beiden Populationen bereits sechs vorausgegangene Myelom-Therapien erhalten, wobei 39,7 % im Leukapherese Analyse-Set (ITT) bereits sieben oder mehr vorausgegangene Therapien erhalten haben, und es sich somit um eine bereits sehr stark vorbehandelte Patientenpopulation handelt. Alle Patienten (100 %) waren, gemäß der Einschlusskriterien, refraktär auf die letzte Myelom-Therapie. Zusätzlich wiesen die Patienten ein hohes Maß an Therapierefrakärität gegenüber den modernen Substanzen der Myelom-Therapie auf. Im Leukapherese Analyse-Set (ITT) waren 93,4 % der Patienten refraktär auf einen Anti-CD38-Antikörper, 88,2 % der Patienten doppel-refraktär (gegenüber -IMiD® und PI), 83,1 % dreifach-refraktär und ca. 26,5 % der Patienten penta-refraktär (gegenüber Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib und Daratumumab). In der Ide-Cel behandelten Population waren 85,5 % der Patienten refraktär auf einen Anti-CD38-Antikörper, 88,7 % der Patienten doppel-refraktär, 83,9 % dreifach-refraktär und ca. 25,8 % der Patienten penta-refraktär. Des Weiteren schließt die Studie KarMMa Patienten mit schwer zu behandelnden Risikofaktoren ein. So hatten 44,8 % der Patienten im Leukapherese Analyse-Set (ITT) bzw. die Hälfte der Patienten in der Ide-Cel behandelten Population eine hohe Tumorlast. Ein EMP lag in 38,2 % der Patienten im

Leukapherese Analyse-Set (ITT) und 40,3 % der Patienten in der Ide-Cel behandelten Population, einem hohen zytogenetisches Risiko von 33,1 % der Patienten im Leukapherese Analyse-Set (ITT) bzw. 35,5 % der Patienten in der Ide--Cel behandelten Population. Zwischen dem Leukapherese Analyse-Set (ITT) und der Ide-Cel behandelten Population sind in der Gesamtheit betrachtet die Baseline-Charakteristika ausgewogen. Eine Verzerrung der Selektion in die Behandlungsphase kann somit weitgehend ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-50 zeigt die Studienabbrüche in der Studie KarMMa und die entsprechenden Gründe zum Datenschnitt vom 21.12.2020. Der Patientenfluss zu den einzelnen Datenschnitten kann zudem dem Anhang 4-E entnommen werden.

Tabelle 4-50: Übersicht zu Studienabbrüchen für die Studie KarMMa zum Datenschnitt vom 21.12.2020

	Studienabbrüche
	Leukapherese Analyse-Set (ITT) 150 – 450 x 10^6 CAR-positive T-Zellen (N = 140[a])
Patienten mit Studienabbruch nach Leukapherese und vor LDC, n (%)	8 (5,7)
Grund für den Studienabbruch	
Unerwünschtes Ereignis, n (%)	1 (0,7)
Entscheidung des Arztes, n (%)	3 (2,1)
Krankheitsprogression, n (%)	1 (0,7)
Herstellung von Ide-Cel fehlgeschlagen, n (%)	1 (0,7)
Abbruch der Studie durch den Patienten, n (%)	2 (1,4)
Patienten mit Studienabbruch zwischen LDC und vor der Infusion, n (%)	4 (2,9)
Grund für den Studienabbruch	
Tod, n (%)	2 (1,4)
Abbruch der Studie durch den Patienten, n (%)	2 (1,4)

	Studienabbrüche
	Ide-Cel behandelte Population **150-450 x 10^6 CAR-positive T-Zellen** **(N = 128[a])**
Patienten mit Studienabbruch nach der Infusion, n (%)	86 (67,2)
Grund für den Studienabbruch	
Tod, n (%)	60 (46,9)
Lost-to-follow-up, n (%)	3 (2,3)
Abbruch der Studie durch den Patienten,, n (%)	23 (18,0)
a: Es ist zu beachten, dass für die Darstellung der Studienabbrüche die gesamte Studienpopulation, d. h. einschließlich der Patienten mit einer Dosierung von 150 x 10^6 CAR-T-Zellen, berücksichtigt wurde. Abkürzungen: CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis	

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie KarMMa wurde unter anderem in Deutschland und primär in westlichen Industrieländern (USA, Kanada, Belgien, Frankreich, Spanien, Italien) durchgeführt. Der Großteil der Patienten (73,8 % des Leukapherese Analyse-Sets (ITT)) kommt aus US-amerikanischen Studienzentren, 4,3 % des Leukapherese Analyse-Sets (ITT) aus deutschen Studienzentren. Es liegen somit Daten zu Patienten 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 Patienten grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

CRB-401

Bei der Studie CRB--401 handelt es sich um eine nicht randomisierte, offene, multizentrische Erstanwendung am Menschen (First-in-human, FIH) Phase I-Studie in Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplem Myelom. Die Studie wurde in zwei Teilen (Teil A: Dosiseskalation; Teil B: Dosisexpansion) durchgeführt. Primäres Ziel der Dosiseskalation-Phase (Teil A) war die Bestimmung der maximal verträglichen Dosis von Ide-Cel (Maximum-tolerated dose, MTD) für Patienten, deren Tumore eine Expression des BCMA aufwiesen, sowie der Bestimmung der zu empfehlenden Zieldosierung für die Phase II (Recommended Phase 2 Dose, RP2D). Für die RP2D wurde ein Dosisbereich von 150 – 450 x 10^6 CAR-T-Zellen bestimmt, wobei nur die Dosisstufen 150 x 10^6 sowie 450 x 10^6 CAR-T-Zellen verabreicht bzw. untersucht worden sind. Primäres Ziel der Dosisexpansion-

Phase (Teil B) war die Erfassung der Sicherheit der gemäß Teil A bestimmten Zieldosierung RP2D. Weitere Ziele der Studie waren die Bestimmung der Wirksamkeit und explorative Untersuchungen wie u. a. zur Persistenz der CAR-T-Zellen, MRD-Negativität, Zytokinspiegel und BCMA-positive- Zellen im Knochenmark und Blutserum. Primärer Endpunkt der Studie waren Verträglichkeit und Ergebnisse anormaler Labortests, einschließlich dosislimitierender Toxizitäten (DLT). Sekundäre Endpunkte umfassten u. a. das Gesamtansprechen, das Komplette Ansprechen, das sehr gute partielle Ansprechen und das partielle Ansprechen, bestimmt durch den Prüfarzt nach IMWG Kriterien. Weitere Details zu den erhobenen patientenrelevanten Endpunkten sind in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Für die Darstellung der Analysen in Abschnitt 4.3.2.3.3 diente die Population, die die zulassungskonforme Dosisstufe von 450 x 10^6 CAR-T-Zellen erhielt.

Intervention

Die Studie CRB-401 umfasste sowohl für Teil A als auch für Teil B drei Phasen: die Vorbehandlungs-, die Behandlungs- und die Nachbehandlungsphase. Das Studienschema und die Zeitlinien sind in Abbildung 6 dargestellt.

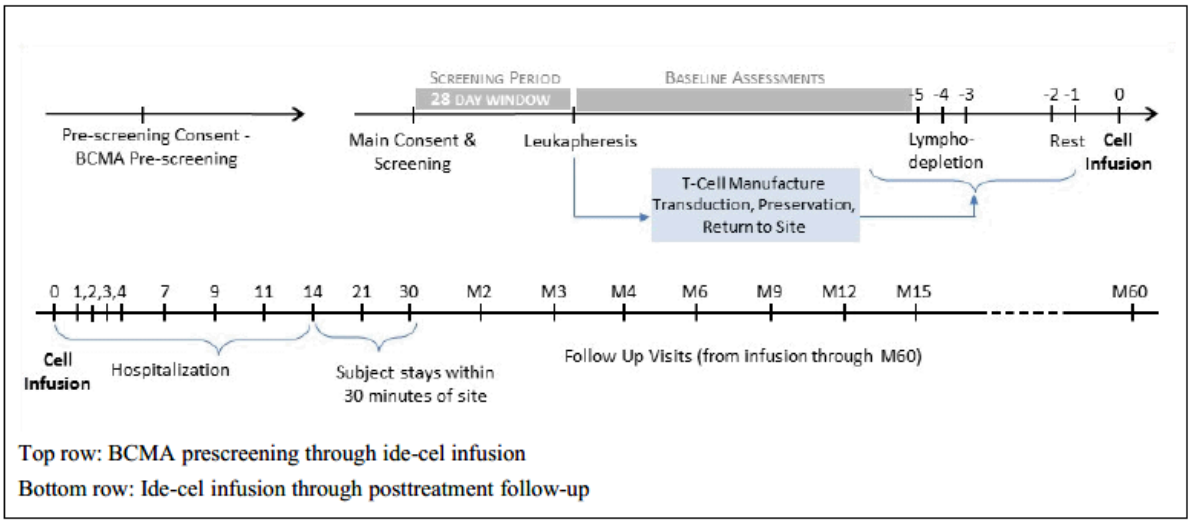


Abbildung 6: Studienschema und Zeitlinien der Studie CRB-401

Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell maturation antigen); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; M: Monat

Vorbehandlungsphase

Die Vorbehandlungsphase umfasste den Zeitraum vom Screening über die Leukapherese bis zur LDC.

Für die Studie waren zwei Einverständniserklärungen notwendig, eine für das Pre-Screening und eine für die Studienteilnahme. Nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung für die Studienteilnahme, wurden die Patienten einem Screening-Verfahren unterzogen, um die Eignung für die Studie festzustellen und bei Eignung in die Studie aufgenommen. Bei Eignung wurden dem Patienten per Leukapherese die PBMC zur Herstellung von Ide Cel aus dem Blut gewonnen.

Falls nach Ermessen des Prüfarztes erforderlich, erhielten die Patienten eine Myelom-Brückentherapie zur Kontrolle des Multiplen Myeloms für den Zeitraum der Herstellung von Ide-Cel. Die letzte Gabe der Myelom-Brückentherapie musste ≥ 14 Tage vor der Infusion mit Ide-Cel erfolgen. Experimentelle Wirkstoffe und Myelom-Therapien, welche die Patienten zuvor noch nicht erhalten haben, durften nicht als Myelom-Brückentherapie eingesetzt werden.

Eine klinische Krankheitsbeurteilung wurde innerhalb von sieben Tagen vor Beginn der LDC durchgeführt. Diese Bewertung umfasste ein Myelom-Restaging und die Wiederholung der beim Screening durchgeführten wichtigsten Laboruntersuchungen. Dies wurde durchgeführt, um die Sicherheit und die weitere Eignung für die Studienteilnahme vor der Einleitung der LDC zu beurteilen.

Behandlungsphase

Die Behandlungsphase umfasste den Zeitraum von der LDC bis einschließlich der Infusion mit Ide-Cel. Die LDC bestand aus der Gabe von Fludarabin i.v. (30 mg/m^2) und Cyclophosphamid i.v. (300 mg/m^2) an drei aufeinanderfolgenden Tagen und begann fünf Tage vor der geplanten Infusion mit Ide-Cel. In der Dosiseskalationsphase (Teil A) wurde Ide-Cel in den Dosisstufen von 50 x 10^6, 150 x 10^6, 450 x 10^6 und 800 x 10^6 CAR-T-Zellen getestet. Die RP2D wurde als ein Zieldosisbereich von 150 – 450 x 10^6 CAR-T-Zellen für die Dosisexpansionsphase (Teil B) bestimmt. In diesem Dossier wird aus Teil B ausschließlich die Dosisstufe 450 x 10^6 CAR-T-Zellen herangezogen, da diese dem zulassungskonformen Dosisbereich entspricht. Nach Studienprotokoll konnte für beide Studienphasen die tatsächlich verabreichte Dosierung mit einer Abweichung von (± 20 %) verabreicht werden. Die Zeit zwischen Leukapherese und der Infusion mit Ide-Cel betrug zum primären Datenschnitt vom 22.07.2019 im Median 33 Tage.

Nachbehandlungsphase

Die Nachbehandlungsphase begann nach der Infusion mit Ide-Cel. Die Patienten mussten vom Tag der Ide-Cel Infusion bis zum 14. Tag nach der Infusion mit Ide-Cel im Krankenhaus bzw. den spezialisierten CAR-T-Behandlungszentren, verbleiben, um das Risiko der Entwicklung des CRS und neurologischer Toxizität zu überwachen. Mit dem Protokoll Amendment 6.0 wurde ein +7 Tage-Fenster für den Krankenhausbesuch zur Verabreichung der Infusion mit Ide-Cel ergänzt, wenn sich die Infusion mit Ide-Cel beim Patienten verzögerte. Alle Patienten werden maximal 60 Monate nachbeobachtet. Sollte innerhalb der 60 Monate keine PD auftreten, endet die Nachbehandlungsphase des Patienten nach 60 Monaten nach der Infusion mit Ide-Cel. Untersuchungen, z. B. zu Laborparametern-, wurden bis 24 Wochen nach der Infusion durchgeführt. Eine Wiederbehandlung mit Ide-Cel war nach einer PD erlaubt, falls die im Studienprotokoll präspezifizierten Kriterien für die Eignung für eine Wiederbehandlung erfüllt waren.

Beobachtungsdauer

Die Nachbehandlungsphase umfasste den Zeitraum ab der Infusion mit Ide-Cel bis maximal 60 Monate nach der Infusion oder bis zur dokumentierten PD, je nachdem welches Ereignis

früher eintrat. Der mediane Nachbeobachtungzeitraum ist für alle Datenschnitte in Tabelle 4-51 dargestellt.

Tabelle 4-51: Übersicht zur medianen Nachbeobachtungsdauer für die initiale Behandlung in der Studie CRB-401

Datenschnitt	**Mediane Nachbeobachtungsdauer in Monaten**	
	Leukapherese Analyse-Set (ITT)[a] **450 x 10^6 CAR-positive T-Zellen** **N = 42**	**Ide-Cel behandelte Population[b]** **450 x 10^6 CAR-positive T-Zellen** **N = 38**
22.07.2019	9,9[c]	9,2[d]
14.01.2020	12,1[c]	11,6[d]
07.04.2020	11,5[c]	11,4[d]

a: Umfasst den Zeitraum Leukapherese bis Ende der Nachbehandlungsphase (Follow-Up).

b: Umfasst den Zeitraum LDC bis Ende des Follow-Up.

c: Berechnet als (Enddatum – Startdatum+1)/30,4375, wobei das Startdatum dem Zeitpunkt der Leukapherese und das Enddatum dem Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (End-of-study-Visit) entspricht.

d: Berechnet als Dauer von (Datum der ersten Infusion mit Ide-Cel – Datum der LDC (in Tagen)) + die Dauer von ((Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (End-of-study-Visit) – Zeitpunkt der Infusion mit Ide-Cel +1)/30,4375).

Abkürzungen: CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); N: Anzahl Patienten

Alle Studienteilnehmer, unabhängig ob sie die Studie nach der Infusion mit Ide-Cel beendeten oder abbrachen, wurden angehalten in einer der separaten LTFU Studien (LTF-305 und GC-LTFU-001) teilzunehmen. In diesen sollen neben den Ide-Cel assoziierten Langzeittoxizitäten und der Sicherheit des Viralen Vektors ebenfalls der Überlebensstatus und die nachfolgenden Myelom-Therapien zu bis zu 15 Jahre nach dem Zeitpunkt der letzten Infusion mit Ide-Cel, entsprechend den behördlichen Richtlinien dokumentiert werden. Die Studie LTF-305 wurde bereits am 08.12.2015 von bluebird bio initiiert. Nach Eintritt von Celgene als Alliancepartner zu bluebird bio wurde die Studie GC-LTFU-001 am 07.02.2018 initiiert um u. a. Langzeitdaten zu Verträglichkeit aus allen von Celgene gesponserten Studien mit genmodifizierten T-Zellen zu dokumentieren.

Datenschnitte

Zum aktuellen Stand sind drei Datenschnitte für die Studie CRB-401 verfügbar: der primäre Datenschnitt vom 22.07.2019, der Datenschnitt vom 14.01.2020 und der Datenschnitt vom 07.04.2020. Bei dem ersten Datenschnitt handelt es sich um den a priori geplanten primären Datenschnitt; er bildet die Grundlage für den klinischen Studienbericht. Der neueste Datenschnitt wurden behördlich angefordert.

Studienpopulation

Die Studie CRB-401 schloss erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom ein. Für Teil A der Studie mussten die Patienten mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines IMiD® und eines PI, erhalten haben, oder eine doppel-refraktäre Erkrankung gegenüber einem PI und einem IMiD® aufweisen. Refraktärität wurde gemäß den IMWG Kriterien als PD während der Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Behandlung definiert (Kumar 2016). Der Einschluss von Patienten in Teil B der Studie setzte eine Vortherapie mit mindestens einem IMiD®, einem PI sowie dem Anti-CD38 Antikörper Daratumumab, sowie die Refraktärität gemäß IMWG Kriterien auf die letzte Therapie voraus.

Für die Studie CRB-401 wurden insgesamt 114 Patienten hinsichtlich ihrer Eignung für die Studie gescreent. Davon wurden 67 Patienten in die Studie eingeschlossen (d. h. einer Leukapherese unterzogen), wovon 24 Patienten in Teil A und 43 Patienten in Teil B waren. Davon erhielten 62 Patienten eine Infusion mit Ide-Cel. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die für eine zulassungskonforme Dosierung vorgesehen waren bzw. diese auch erhalten haben, d. h. 300 bis 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen (entsprechend 260 bis 500 x 10^6 lebensfähige CAR-positive T-Zellen), wobei die Dosisstufe von 300 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen in der Studie CRB-401 nicht untersucht wurde. Das Leukapherese Analyse-Set (ITT) umfasste 42 Patienten und die Ide-Cel behandelte Population 38 Patienten mit zulassungskonformer Dosierung. Für das Leukapherese Analyse-Set (ITT) und die Ide-Cel behandelte Population sind die Baseline-Charakteristika der Patienten in Tabelle 4-48 dargestellt.

Die Patientencharakteristika in der Studie CRB-401 können wie folgt beschrieben werden: Das Alter lag im Median bei beiden Analysepopulationen bei 61 Jahren. Im Median hatten die Patienten sowohl im Leukapherese Analyse-Set (ITT) als auch in der Ide-Cel behandelten Population sechs vorausgegangene Myelom-Therapien erhalten, wobei im Leukapherese Analyse-Set (ITT) 45,2 % und in der in der Ide-Cel behandelten Population 42,1 % bereits mehr als sechs vorausgegangene Therapien erhalten haben. Die Patienten waren daher insgesamt bereits sehr stark vorbehandelt. In der Ide-Cel behandelten Population waren 89,5 % Patienten refraktär auf die letzte Myelom-Therapie. Zusätzliche wiesen die Patienten ein hohes Maß an Therapierefraktärität gegenüber den modernen Substanzen der Myelom-Therapie auf. Im Leukapherese Analyse-Set (ITT) waren 90,5 % der Patienten refraktär auf einen Anti-CD38-Antikörper, 85,7 % der Patienten doppel-refraktär (gegenüber IMiD® und PI) und 76,2 % der Patienten dreifach-refraktär (gegenüber IMiD®, PI und Anti-CD38-Antikörper). Vergleichbar zur Studie KarMMa schließt die Studie CRB-401 Patienten mit historisch schwer zu behandelnden Risikofaktoren ein. Über ein Drittel der Patienten in beiden Populationen hatte eine hohe Tumorlast. Ein EMP lag in 42,9 % der Patienten im Leukapherese Analyse-Set (ITT) und 44,7 % der Patienten in der Ide-Cel behandelten Population vor. 28,6 % der Patienten im Leukapherese Analyse-Set (ITT) bzw. 26,3 % der Patienten in der Ide-Cel behandelten Population wiesen ein hohes zytogenetisches Risiko auf. Zwischen dem Leukapherese Analyse-Set- (ITT) und der Ide-Cel behandelten Population sind in der Gesamtheit betrachtet die

Baseline-Charakteristika vergleichbar. Eine Verzerrung der Selektion in die Behandlungsphase kann somit weitgehend ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-52 zeigt die Studienabbrüche in der Studie CRB-401 und die entsprechenden Gründe zum Datenschnitt vom 07.04.2020. Der Patientenfluss kann zudem dem Flow-Chart im Anhang 4-E entnommen werden.

Tabelle 4-52: Übersicht zu Studienabbrüchen für die Studie CRB-401 zum Datenschnitt vom 07.04.2020

	Studienabbrüche
	Leukapherese Analyse-Set (ITT) Teil A und B kombiniert 450 x 10^6 CAR-positive T-Zellen (N = 42)
Patienten mit Studienabbruch nach Leukapherese und vor LDC, n (%)	4 (9,5)
Primärer Grund für den Studienabbruch[a]	
Unerwünschtes Ereignis, n (%)	1 (2,4)
Entscheidung des Arztes, n (%)	1 (2,4)
Krankheitsprogression, n (%)	1 (2,4)
Abbruch der Studie durch den Patienten, n (%)	1 (2,4)
Patienten mit Studienabbruch nach LDC und vor der Infusion, n (%)	0
	Ide-Cel behandelte Population Teil A und B kombiniert 450 x 10^6 CAR-positive T-Zellen (N = 38)
Patienten mit Studienabbruch nach Infusion, n (%)	30 (78,9)
Primärer Grund für den Studienabbruch[b]	
Abbruch der Studie durch den Patienten, n (%)	2 (5,3)
Krankheitsprogression, n (%)	24 (63,2)
Tod, n (%)	4 (10,5)

a: Folgende Gründe für den Studienabbruch traten bei 0 Patienten auf und werden daher nicht gezeigt: Lost-to-follow-up, Studienende durch den Sponsor, Tod, Unzureichende Anzahl an Zellen oder Erfolglosigkeit die Zellen für den klinischen Gebrauch zu transduzieren oder freizugeben und andere Gründe.

b: Folgende Gründe für den Studienabbruch traten bei 0 Patienten auf und werden daher nicht gezeigt: Unerwünschte Ereignis, Lost-to-follow-up, Entscheidung des Prüfarztes, Studienende durch den Sponsor, Unzureichende Anzahl an Zellen oder Erfolglosigkeit die Zellen für den klinischen Gebrauch zu transduzieren oder freizugeben und andere Gründe.

Abkürzungen: CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis;

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie wurde ausschließlich an Studienzentren in USA durchgeführt. Der medizinische Versorgungsstandard ist hier mit dem in Deutschland vergleichbar. Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland vor, die sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse auch unter Berücksichtigung der demographischen Daten und der Charakteristika der eingeschlossenen Patienten grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.3.2.2 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 4-53: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien 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	- [a]						
CRB-401	- [a]						
a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen. Aus diesem Grund wird auf eine Bewertung endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte verzichtet.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien KarMMa und CRB-401 handelt es sich um nicht-randomisierte, einarmige, offene Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studien nicht angezeigt.

Im Hinblick auf die im Indikationsgebiet Multiplen Myelom standardisierte Diagnostik sowie die Verfügbarkeit standardisierter Kriterien zur Überwachung des Krankheitsverlaufs und der Remission können Nutzenaussagen trotz des einarmigen Studiendesigns endpunktspezifisch mit hinreichender Aussagesicherheit getroffen werden (Kumar 2016).

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 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Morbidität				Gesundheits-bezogene Lebens-qualität	Verträglichkeit
		Ansprechen	PFS	Sympto-matik	Gesund-heits-zustand		
Studien mit Ide-Cel							
KarMMa	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
CRB-401	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival)							

4.3.2.3.3.1 Mortalität (Gesamtüberleben) – 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 4-55: Operationalisierung von Gesamtüberleben in den Studien KarMMa und CRB-401 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KarMMa	Analysepopulation: Der Endpunkt Gesamtüberleben (OS) wurde im Leukapherese Analyse-Set (ITT) ausgewertet. Das OS wurde definiert als der Zeitraum von der Leukapherese bis zum Tod jeglicher Ursache. Zensierung: Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verstorben waren oder die nicht mehr nachbeobachtet wurden („Lost-to-follow-up“), wurden zum letzten Zeitpunkt zu dem bekannt war, dass der Patient noch lebte, zensiert. Patienten, bei welchen ein Nachbeobachtungstermin bestätigte, dass sie zum Zeitpunkt des entsprechenden Datenschnitts noch am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Wenn ein Patient nicht mehr nachbeobachtet wurde („Lost-to-follow-up“) und es keinen Kontakt mehr nach der Infusion mit Ide-Cel gab, wurde der Patient zum Zeitpunkt der Infusion mit Ide-Cel zensiert. Eine Ausnahme waren die Patienten des Leukapherese Analyse-Sets (ITT), welche in die Studie eingeschlossen waren, aber keine Infusion mit Ide-Cel erhielten. Wenn der Patient nicht mehr nachbeobachtet wurde („Lost-to-follow-up“) und es keinen Kontakt mehr nach Studieneinschluss gab, wurde der Patient zum Zeitpunkt der Leukapherese anstatt zum Zeitpunkt der Infusion mit Ide-Cel zensiert. Analyse: Die Auswertung erfolgte mittels Kaplan-Meier Methodik. Die mediane Überlebenszeit wurde mit dem zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI berichtet; darüber hinaus wurde alle drei Monate die Überlebenswahrscheinlichkeit (nach Kaplan-Meier) berechnet. Zudem wurden die Kaplan-Meier Kurven dargestellt. Erhebungszeitpunkte: Das OS wurde für das Leukapherese Analyse-Set (ITT) ab der Leukapherese alle drei Monate bis zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnitts erhoben. Datenschnitt: Es wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 21.12.2020 dargestellt.

Studie	Operationalisierung
CRB-401	Der Endpunkt Gesamtüberleben (OS) wurde im Leukapherese Analyse-Set (ITT) ausgewertet. Das OS wurde definiert als der Zeitraum von der Leukapherese bis zum Tod jeglicher Ursache. Zensierung: Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verstorben waren, wurden zum letzten Zeitpunkt zu dem bekannt war, dass der Patient noch lebte, zensiert. Dieser war definiert als der letzte valide Auswertungszeitpunkt in der klinischen Datenbank vor dem Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnitts. Wenn der letzte valide Auswertungszeitpunkt nach dem Datenschnitt lag, wurde der Zeitpunkt des Datenschnitts als das letzte bekannte Überlebensdatum herangezogen. Analyse: Die Auswertung erfolgte mittels Kaplan-Meier Methodik. Die mediane Überlebenszeit mit dem zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI wurde berichtet; darüber hinaus wurde für einzelne Zeitpunkte die Überlebenswahrscheinlichkeit (nach Kaplan-Meier) berechnet. Zudem wurden die Kaplan-Meier Kurven dargestellt. Erhebungszeitpunkte: Das OS wurde für das Leukapherese Analyse-Set (ITT) ab der Leukapherese alle drei Monate bis zum Zeitpunkt des jeweilen Datenschnitts erhoben. Datenschnitt: Es wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 07.04.2020 dargestellt.
Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)	

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.

Bei den Studien KarMMa und CRB-401 handelt es sich um nicht-randomisierte, einarmige, offene Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studien nicht angezeigt. Da es sich bei dem OS um einen objektiven und klar bestimmbaren Endpunkt handelt, wird keine relevante Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt angenommen. Die Einordnung der Ergebnisse ist jedoch durch das das Fehlen einer Vergleichsgruppe limitiert.

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.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

Hauptanalyse

Tabelle 4-56: Ergebnisse für das **Gesamtüberleben** für die **Studien KarMMa und CRB-401**

Studie	
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)	
Parameter	**Leukapherese Analyse-Set (ITT) [a] (N = 136)**
Zensierungen – n (%)	67 (49,3)
Ereignis – n (%)	69 (50,7)
Zensierungsgrund – n (%)	
Kein Ereignis	67 (49,3)
Gesamtüberleben (OS) – Monate [95 %-KI]	
Median	23,3 [20,2; 32,1]
Überlebensrate zum Zeitpunkt … – KM Schätzer – % (SE)	
Monat 3	94,8 (1,92)
Monat 6	87,1 (2,93)
Monat 9	80,7 (3,48)
Monat 12	75,8 (3,79)
Monat 15	68,3 (4,17)
Monat 18	63,9 (4,33)
Monat 21	56,9 (4,51)
Monat 24	49,8 (4,60)
Monat 27	43,7 (4,79)
Monat 30	41,6 (4,99)
Monat 33	34,9 (6,04)
CRB-401 (Datenschnitt 07.04.2020)	
Parameter	**Leukapherese Analyse-Set (ITT) b,c (N = 42)**
Zensierungen – n (%)	30 (71,4)
Ereignis – n (%)	12 (28,6)
Zensierungsgrund – n (%)	
Kein Ereignis	30 (71,4)
Gesamtüberleben (OS) – Monate [95 %-KI]	
Median	35,3 [24,3; n. b.]
Überlebensrate zum Zeitpunkt … – KM Schätzer – (95 % SE)	
Monat 6	89,9 (4,8)
Monat 12	84,3 (5,9)
Monat 18	76,6 (7,5)

Monat 24	76,6 (7,5)
Monat 30	59,6 (12,1)
Monat 36	44,7 (15,8)
Monat 42	22,3 (17,7)

a: Für Patienten, die für einen Dosisbereich von 300 – 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen vorgesehen waren bzw. diesen erhalten haben.

b: Kombinierte Daten für Teil A + Teil B

c: Für Patienten, die für eine Dosisstufe von 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen vorgesehen waren bzw. diese erhalten haben.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); SE: Standardfehler (Standard Error)

In den Leukapherese Analyse-Sets (ITT) der Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 betrug das mediane OS 23,3 Monate bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 19,9 Monaten bei bzw. 35,3 Monate bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,5 Monaten. Das mediane OS liegt prognostisch bei Patienten mit drei Vortherapien, die bereits mit einem IMiD®, PI und Anti-CD38-Antikörper behandelt wurden oder refraktär gegenüber diesen Therapien waren, bei 14,7 Monaten (Jagannath 2021). Zuletzt haben Hämatologen das OS bei Patienten mit drei Vortherapien, die bereits mit einem IMiD®, PI und Anti-CD38-Antikörper behandelt wurden, auf lediglich 12 Monate geschätzt (Dhanasiri 2021). Bei Patienten, die dreifach- oder vierfach refraktär sind, liegt das mediane OS bei 9,2 Monaten (Gandhi 2019). Ide-Cel bietet somit eine erhebliche Verbesserung der Prognose für Patienten in der Rezidivsituation des Multiplen Myeloms.

In der Studie KarMMa waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 21.12.2020 50,7 % der Patienten im **Leukapherese Analyse-Set (ITT)** verstorben. Insgesamt wurden 49,3 % der Patienten zensiert. Das mediane OS betrug 23,3 Monate (95 %-KI: [20,2; 32,1]) bei einer medianen Nachbeobachtungzeit von 19,9 Monaten. Die 3 Monats Überlebensrate nach Kaplan-Meier betrug 94,8 %; die entsprechenden 6- und 9-Monats Überlebensraten betrugen 87,1 % und 80,7 %. Nach zwölf Monaten lag der Kaplan-Meier Schätzer bei 75,8 % nach zwei Jahren bei 49,8 % und nach 33 Monaten bei 34,9 % (siehe Tabelle 4-56).

In der Studie CRB-401 waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 07.04.2020 28,6 % der Patienten im **Leukapherese Analyse-Set (ITT)** verstorben. Insgesamt wurden 71,4 % der Patienten zensiert. Das mediane OS betrug 35,3 Monate bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,5 Monaten. Die 6-Monats Überlebensrate nach Kaplan-Meier betrug 89,9 %; die entsprechende Rate nach zwölf Monaten betrug 84,3 %, nach 24 Monaten 76,6 % und nach 36 Monaten 44,7 % (siehe Tabelle 4-56). Die Studie CRB-401 unterstützt somit die Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der Studie KarMMa.

Die Kaplan-Meier Kurven für das OS sind nachfolgend für die Studien KarMMa und CRB-401 dargestellt.

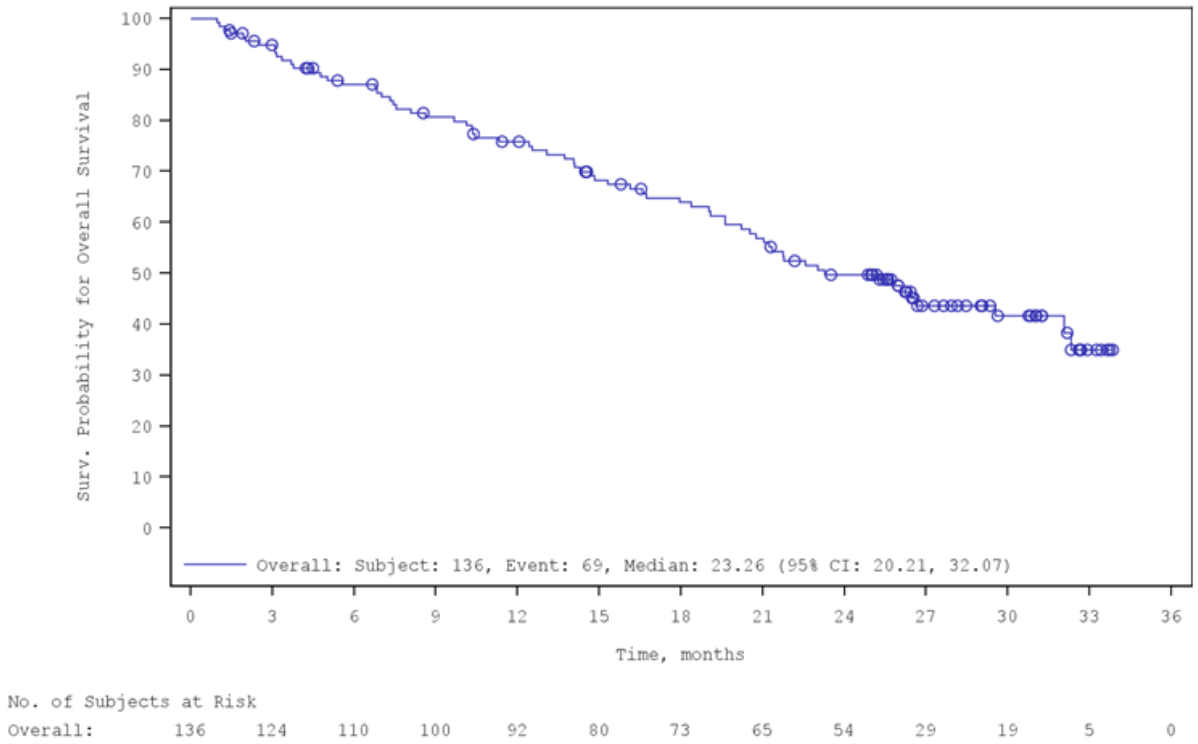


Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve für das **Gesamtüberleben** für die **Studie KarMMa: Leukapherese Analyse-Set (ITT)** (Datenschnitt 21.12.2020)
Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); ITT: Intention-to-Treat; No.: Anzahl

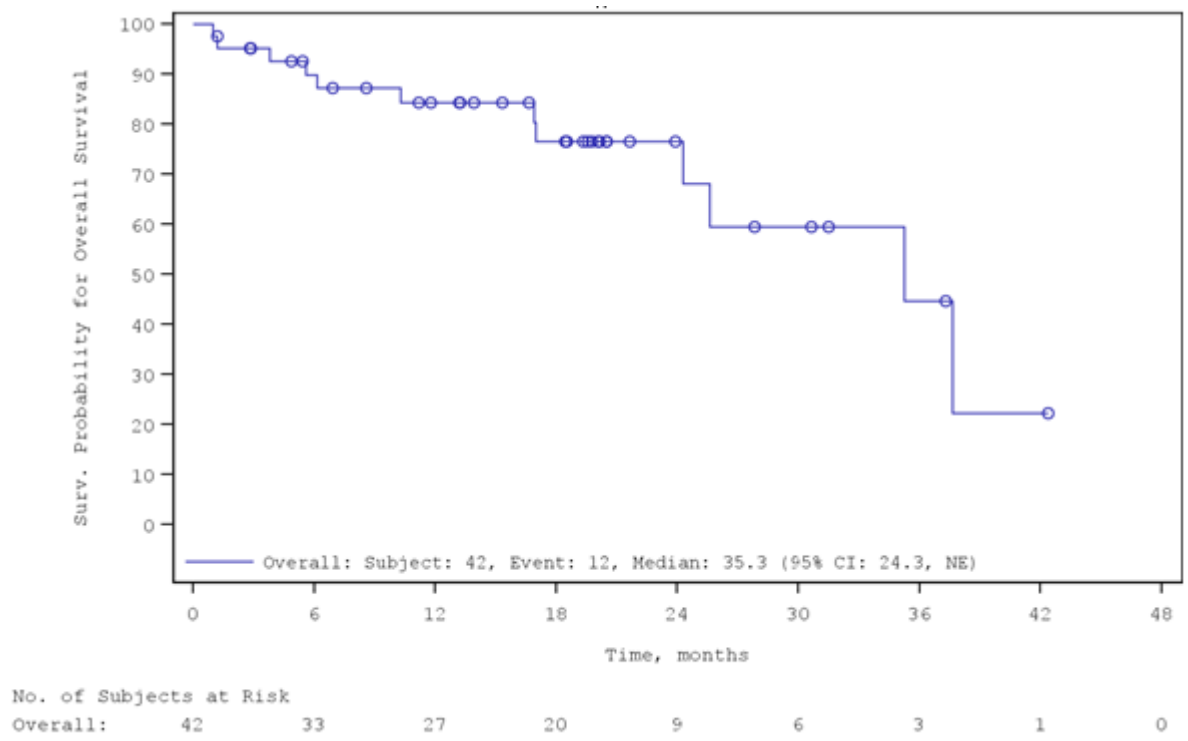


Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für das **Gesamtüberleben** für die **Studie CRB-401: Leukapherese Analyse-Set (ITT)** (Datenschnitt 07.04.2020)
Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); ITT: Intention-to-Treat; NE: nicht berechenbar; No.: Anzahl

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie KarMMa wurde u. a. in Deutschland und primär in westlichen Industrieländern und die Studie CRB-401 ausschließlich in den USA durchgeführt. Somit wurden beide Studien in Ländern durchgeführt, in denen der medizinische Versorgungsstandard, mit dem in Deutschland vergleichbar ist. Es gibt zudem keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Studienergebnisse auch unter Berücksichtigung der demographischen Daten und der Charakteristika der eingeschlossenen Patienten grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.3.3.2 Ansprechen gemäß IMWG Kriterien – 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 4-57: Operationalisierung von Ansprechen in den Studien KarMMa und CRB-401, gemäß IMWG Kriterien – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KarMMa	Das Ansprechen wurde für die Nutzenbewertung primär in Form des Gesamtansprechens und des Kompletten Ansprechens untersucht und ergänzend durch die TTR, DOR, BOR und MRD-Negativität dargestellt. Die Bewertung des Ansprechens des Tumors erfolgte durch ein unabhängiges verblindetes Bewertungskomitee (Independent Response Committee, IRC). Sensitivitätsanalysen beziehen sich auf die Verwendung der Zensierungsregel für Ereigniszeitanalysen. Alle Sensitivitätsanalysen sind im Anhang 4-G dargestellt. Für die Analysen des Ansprechens wurden fehlende oder nicht auswertbare Bewertungen und nicht durchgeführte Auswertungen als „Non-Responder“ angesehen. <u>Hauptanalyse: Gesamtansprechen</u> Das Gesamtansprechen wurde in Form der Gesamtansprechrate (ORR) im Leukapherese Analyse-Set (ITT) ausgewertet. Für Patienten, die im Leukapherese Analyse-Set (ITT) eingeschlossen waren, aber keine Infusion mit Ide-Cel erhalten hatten, wurde das Ansprechen als „nicht bewertbar/nicht durchgeführt“ eingestuft und sie wurden daher als Non-Responder gewertet. Patienten, welche die Studie vor dem Erreichen eines Ansprechens abbrachen oder erst nach einer nachfolgenden Myelom-Therapie (einschließlich der Wiederbehandlung mit Ide-Cel) oder nach einer PD ein Ansprechen erlangten, wurden nicht im Zähler aber im Nenner der ORR als Teil des Leukapherese Analyse-Sets (ITT) eingeschlossen. Die ORR war definiert als der Anteil der Patienten, die ein PR oder ein besseres Ansprechen (d. h. sCR, CR, VGPR oder PR) erreicht haben, gemessen an der gesamten Analysepopulation. Die Analyse erfolgte durch das IRC nach den IMWG Kriterien (Kumar 2016). <u>Hauptanalyse: Komplettes Ansprechen (CR) oder besser (sCR)</u> Das Komplette Ansprechen wurde in Form der Rate kompletten Ansprechens (CR-Rate) im Leukapherese Analyse-Set (ITT) ausgewertet. Für Patienten, die im Leukapherese Analyse-Set (ITT) eingeschlossen waren, aber keine Infusion mit Ide-Cel erhalten hatten, wurde das Ansprechen als „nicht bewertbar/nicht durchgeführt“ eingestuft und sie wurden daher als „Non-Responder“ gewertet. Die CR-Rate war definiert als der Anteil der Patienten, die ein CR oder ein sCR erreichten, gemessen an der gesamten Analysepopulation. Die primäre Analyse erfolgte anhand der Bewertung durch das IRC nach den IMWG Kriterien (Kumar et al. 2016). <u>Ergänzende Analyse: Zeit bis zum Ansprechen (TTR)</u> Die TTR wurde in der Ide-Cel behandelten Population ausgewertet und für Patienten, die basierend auf den IMWG Kriterien ein PR oder besseres Ansprechen (d. h. sCR, CR, VGPR oder PR) erreichten („Responder“) bestimmt und dargestellt. Die TTR war definiert als der Zeitraum von der Infusion mit Ide-Cel 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 und schloss ausschließlich solche Patienten ein, die ein Gesamtansprechen (PR oder besseres Ansprechen) erreichen konnten. Die Analyse erfolgte anhand der Bewertung durch das IRC nach den IMWG Kriterien (Kumar et al. 2016). Zudem wurde die TTR für Patienten, die ein CR oder besseres Ansprechen erreichten, dargestellt.

Studie	Operationalisierung
	Ergänzende Analyse: Dauer des Ansprechens (DOR) Die DOR wurde in der Ide-Cel behandelten Population ausgewertet und für Patienten, die basierend auf den IMWG Kriterien ein PR oder besseres Ansprechen erreichten („Responder“), bestimmt 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. Patienten 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 Bewertung anhand der Zensierungsregel der FDA wurde jeweils als Sensitivitätsanalyse dargestellt. Zudem wurde die DOR für Patienten, die ein CR oder besseres Ansprechen erreichten, dargestellt. Ergänzende Analyse: Bestes Ansprechen (BOR) Das BOR wurde im Leukapherese Analyse-Set (ITT) ausgewertet. Es wurde folgende Abstufung zur Tiefe des Ansprechens anhand der IMWG Kriterien (Kumar 2016) bestimmt: sCR>CR>VGPR>PR>MR>SD>PD. Die Definitionen sind in Modul 3.2.1 aufgeführt. Für die primäre Analyse wurde die Bewertung durch das IRC berücksichtigt. Ergänzende Analyse: MRD-Negativität Die MRD-Negativität wurde in der Ide-Cel behandelten Population ausgewertet. Die MRD-Negativität war definiert als < 1 in 10^5 kernhaltigen Zellen, gemessen anhand von Next Generation Sequencing (NGS) nach den IMWG Kriterien (Kumar 2016). Es wurde der Anteil der Patienten, die ein ≥ CR und eine MRD-Negativität innerhalb von drei Monaten vor Erreichen einer ≥ CR bis zum Zeitpunkt der PD oder des Todes erreicht haben, zu den einzelnen Analysezeitpunkten dargestellt. Es wurde eine Sensitivität von 10^{-5} kernhaltigen Zellen bestimmt. Analyse Die Analyse der dichotomen Endpunkte (ORR, CR, BOR, MRD-Negativität) erfolgte rein deskriptiv unter Angabe der relativen Häufigkeiten und der dazugehörigen 95 %-KI. Die Auswertung der Dauer des Ansprechens erfolgte mittels Kaplan-Meier Methodik und war beschränkt auf die Patienten, die ein objektives bzw. ein komplettes Ansprechen erreichen konnten. Ebenfalls beschränkt auf die Patienten mit Ansprechen war die Auswertung der Zeit bis zum Ansprechen, die rein deskriptiv unter Angabe deskriptive Maßzahlen (Mittelwert und Median) erfolgte. Erhebungszeitpunkte: Das Ansprechen wurde in den ersten sechs Monaten monatlich, danach alle drei Monate bis zum Minimum von 24 Monaten oder bis zur PD erhoben. Der MRD-Status wurde zum Screening, zu Baseline und Monat 1, 3, 6, 12, 18 und 24 nach der Infusion mit Ide-Cel unabhängig vom Ansprechen erhoben. Nach Monat 24 wird der MRD-Status jährlich bis zu maximal fünf Jahren nach der Infusion mit Ide-Cel bzw. bis zur PD erhoben. Datenschnitt: Es wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 21.12.2020 dargestellt.

CRB-401	Das Ansprechen wurde für die Nutzenbewertung primär in Form der ORR und der CR-Rate untersucht und ergänzend durch die TTR, DOR, BOR und MRD-Negativität dargestellt. Die Bewertung des Ansprechens des Tumors erfolgte durch ein unabhängiges verblindetes Bewertungskomitee (Independent Response Committee, IRC). Sensitivitätsanalysen beziehen sich auf die Verwendung der Zensierungsregel für Ereigniszeitanalysen. Alle Sensitivitätsanalysen sind im Anhang 4-G dargestellt. Für die Analysen des Ansprechens wurden fehlende oder nicht auswertbare Bewertungen und nicht durchgeführte Auswertungen als „Non-Responder“ angesehen. Patienten, welche die Studie vor dem Erreichen eines Ansprechens abbrachen oder erst nach einer nachfolgenden Myelom-Therapie (einschließlich der Wiederbehandlung mit Ide-Cel) oder nach einer PD ein Ansprechen erlangten, wurden nicht im Zähler aber im Nenner als Teil der Ide-Cel behandelten Population eingeschlossen. Ein Ansprechen unter einer nachfolgenden Myelom-Therapie oder unter einer Wiederbehandlung mit Ide-Cel wurde für diese Analysen nicht als ein Ansprechen gewertet. <u>Hauptanalyse: Gesamtansprechen</u> Das Gesamtansprechen wurde in Form der ORR im Leukapherese Analyse-Set (ITT) ausgewertet. Für Patienten, die im Leukapherese Analyse-Set (ITT) eingeschlossen waren, aber keine Infusion mit Ide-Cel erhalten hatten, wurde das Ansprechen als „nicht bewertbar/nicht durchgeführt“ eingestuft und sie wurden daher als Non-Responder gewertet. Die ORR war definiert als der Anteil der Patienten, die ein PR oder besseres Ansprechen (d. h. PR, VGPR, CR oder sCR) erreicht haben, gemessen an der gesamten Analysepopulation. Die primäre Analyse erfolgte durch das IRC nach den IMWG Kriterien (Kumar 2016). <u>Hauptanalyse: Komplettes Ansprechen (CR) oder besser (sCR)</u> Das Komplette Ansprechen wurde in Form der Rate kompletten Ansprechens (CR-Rate) im Leukapherese Analyse-Set (ITT) ausgewertet. Für Patienten, die im Leukapherese Analyse-Set (ITT) eingeschlossen waren, aber keine Infusion mit Ide-Cel erhalten hatten, wurde das Ansprechen als „nicht bewertbar/nicht durchgeführt“ eingestuft und sie wurden daher als Non-Responder gewertet. Die CR-Rate war definiert als der Anteil der Patienten, die ein CR oder ein sCR erreichten, gemessen an der gesamten Analysepopulation. Die primäre Analyse erfolgte anhand der Bewertung durch das IRC nach den IMWG Kriterien (Kumar 2016). <u>Ergänzende Analyse: Zeit bis zum Ansprechen (TTR)</u> Die TTR wurde in der Ide-Cel behandelten Population ausgewertet und für Patienten, die basierend auf den IMWG Kriterien ein PR oder besseres Ansprechen (d. h. sCR, CR, VGPR oder PR) erreichten („Responder“) bestimmt und dargestellt. Die TTR war definiert als der Zeitraum von der Infusion mit Ide-Cel bis zum ersten Auftreten eines Ansprechens (PR oder besseres Ansprechen). Die primäre Analyse erfolgte anhand der Bewertung durch das IRC nach den IMWG Kriterien (Kumar 2016). Zudem wurde die TTR für Patienten, die ein CR oder besseres Ansprechen erreichten, dargestellt. <u>Ergänzende Analyse: Dauer des Ansprechens (DOR)</u> Die DOR wurde in der Ide-Cel behandelten Population ausgewertet und für Patienten, die basierend auf den IMWG Kriterien ein PR oder besseres Ansprechen erreichten („Responder“), bestimmt 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. Patienten mit einem Ansprechen („Responder“), welche keine PD zeigten oder starben, wurden zum letzten adäquaten Auswertungszeitpunkt zensiert. Die Zensierungsregeln folgten denen für das PFS. Für die primäre Analyse wurde die Bewertung durch das IRC und die Zensierungsregel der EMA berücksichtigt. Die Zensierungsregel der FDA wurden als Sensitivitätsanalyse dargestellt. Zudem wurde die TTR für Patienten, die ein CR oder besseres Ansprechen erreichten, dargestellt.

Studie	Operationalisierung
	Ergänzende Analyse: Bestes Ansprechen (BOR) Das BOR wurde im Leukapherese Analyse-Set (ITT) ausgewertet. Es wurde folgende Abstufung zur Tiefe des Ansprechens anhand der IMWG Kriterien (Kumar 2016) bestimmt: sCR>CR>VGPR>PR>MR>SD>PD. Die Definitionen sind in Modul 3.2.1 aufgeführt. Für die Analyse wurde die Bewertung durch das IRC berücksichtigt. Ergänzende Analyse: MRD-Negativität Die MRD-Negativität für Patienten mit MRD-Negativität und mindestens CR wurde in der Ide-Cel behandelten Population ausgewertet. Die MRD-Negativität war definiert als < 1 in 10^5 kernhaltigen Zellen, gemessen anhand von NGS nach den IMWG Kriterien (Kumar 2016). Es wurde der Anteil der Patienten, die ein ≥ CR und eine MRD-Negativität innerhalb von drei Monaten vor Erreichen einer ≥ CR bis zum Zeitpunkt der PD oder des Todes erreicht haben, zu den einzelnen Analysezeitpunkten dargestellt. Es wurde eine Sensitivität von 10^{-5} kernhaltigen Zellen bestimmt. Analyse: Die Analyse der dichotomen Endpunkte erfolgte rein deskriptiv unter Angabe der relativen Häufigkeiten und der dazugehörigen 95%-KI (exaktes KI nach Clopper-Pearson). Die Auswertung der Dauer des Ansprechens erfolgte mittels Kaplan-Meier Methodik und war beschränkt auf die Patienten, die ein objektives Ansprechen erreichen konnten. Ebenfalls beschränkt auf die Patienten mit einem Ansprechen war die Auswertung der Zeit bis zum Ansprechen, die rein deskriptiv unter Angabe deskriptive Maßzahlen (Mittelwert und Median) erfolgte. Erhebungszeitpunkte: Das Ansprechen wurde zu Monat 1, 2, 3, 4, 6, dann alle drei Monate bis zum Monat 24 und anschließend alle 6 Monate bis zur PD bis zu fünf Jahren erfasst. Datenschnitt: Es wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 07.04.2020 dargestellt.
Abkürzungen: BOR: Bestes Ansprechen (Best Overall Response) 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; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MR: Minimales Ansprechen (Minimal Response); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); NGS: Next Generation Sequencing; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); sCR: Stringentes komplettes Ansprechen (Stringent Complete Response); SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease); TTR: Zeit bis zum Ansprechen (Time-to-Response); VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response)	

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.

Bei den Studien KarMMa und CRB-401 handelt es sich um nicht-randomisierte, einarmige, offene Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studien nicht angezeigt.

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.

Hauptanalyse: Gesamtansprechen und Komplettes Ansprechen oder besser

Tabelle 4-58: Ergebnisse für das **Gesamtansprechen** und das **Komplette Ansprechen oder besser** gemäß IRC-Bewertung nach den IMWG Kriterien für die **Studien KarMMa und CRB-401**

Studie	
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)	
Parameter	**Leukapherese Analyse-Set (ITT)[a] (N = 136)**
Gesamtansprechen	
ORR – n (%)	92 (67,6)
[95 %-KI]	[59,8; 75,5][b]
Komplettes Ansprechen (CR) oder besser (sCR)	
CR-Rate – n (%)	41 (30,1)
[95 %-KI]	[22,4; 37,9][b]
CRB-401 (Datenschnitt 07.04.2020)	
Parameter	**Leukapherese Analyse-Set (ITT)[c, d] (N = 42)**
Gesamtansprechen	
ORR – n (%)	32 (76,2)
[95 %-KI]	[60,5; 87,9][e]
Komplettes Ansprechen (CR) oder besser (sCR)	
CR-Rate – n (%)	15 (35,7)
[95 %-KI]	[21,6; 52,0][e]

a: Für Patienten, die für einen Dosisbereich von 300 – 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen vorgesehen waren bzw. diesen erhalten haben.

b: Wald KI

c: Kombinierte Daten für Teil A + Teil B

d: Für Patienten, die für eine Dosisstufe von 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen vorgesehen waren bzw. diese erhalten haben.

e: Exaktes KI nach Clopper-Person

Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Response Committee; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); sCR: Stringentes komplettes Ansprechen (Stringent Complete Response)

Die Patienten der Leukapherese Analyse-Sets der Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 zeigten ein sehr gutes und tiefes Ansprechen auf die Behandlung mit Ide-Cel.

In der Studie KarMMa lag die ORR auf Basis der Bewertung durch das IRC nach den IMWG Kriterien zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 21.12.2020 für das **Leukapherese Analyse-Set (ITT)** bei 67,6 % (95 %-KI: [59,8; 75,5]). Die CR-Rate lag bei 30,1 % (95 %-KI: [22,4; 37,9]) (siehe Tabelle 4-58).

In der Studie CRB-401 lag die ORR auf Basis der Bewertung durch das IRC nach den IMWG Kriterien zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 07.04.2020 für das **Leukapherese Analyse-Set (ITT)** bei 76,2 % (95 %-KI: [60,5; 87,9]). Die CR-Rate lag bei 35,7 % (95 %-KI: [21,6; 52,0]) (siehe Tabelle 4-58). Die Studie CRB-401 unterstützt somit die Ergebnisse zum Gesamtansprechen und Kompletten Ansprechen aus der Studie KarMMa.

Ergänzende Analyse: Bestes Ansprechen

Tabelle 4-59: Ergebnisse für das **Beste Ansprechen** gemäß IRC-Bewertung nach den IMWG Kriterien für die **Studien KarMMa und CRB-401**

Studie	
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)	
Parameter	**Leukapherese Analyse-Set (ITT)[a] (N = 136)**
Stringentes komplettes Ansprechen (sCR) – n (%)	40 (29,4)
Komplettes Ansprechen (CR) – n (%)	1 (0,7)
Sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR) – n (%)	25 (18,4)
Partielles Ansprechen (PR) – n (%)	26 (19,1)
Minimales Ansprechen (MR) – n (%)	2 (1,5)
Stabile Erkrankung (SD) – n (%)	21 (15,4)
Krankheitsprogression (PD) – n (%)	8 (5,9)
Nicht bestimmbar – n (%)	13 (9,6)
CRB-401 (Datenschnitt 07.04.2020)	
Parameter	**Leukapherese Analyse-Set (ITT)[b, c] (N = 42)**
Stringentes komplettes Ansprechen (sCR) – n (%)	15 (35,7)
Komplettes Ansprechen (CR) – n (%)	0
Sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR) – n (%)	11 (26,2)
Partielles Ansprechen (PR) – n (%)	6 (14,3)
Minimales Ansprechen (MR) – n (%)	1 (2,4)
Stabile Erkrankung (SD) – n (%)	3 (7,1)
Krankheitsprogression (PD) – n (%)	2 (4,8)
Nicht bestimmbar – n (%)	4 (9,5)

a: Für Patienten, die für einen Dosisbereich von 300 – 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen vorgesehen waren bzw. diesen erhalten haben.

b: Kombinierte Daten für Teil A + Teil B

c: Für Patienten, die für eine Dosisstufe von 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen vorgesehen waren bzw. diese erhalten haben.

Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Response Committee; ITT: Intention-to-Treat; MR: Minimales Ansprechen (Minimal Response); N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); sCR: Stringentes komplettes Ansprechen (Stringent Complete Response); SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease); VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response)

In der Studie KarMMa erreichten zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 21.12.2020, auf Basis der Bewertung durch das IRC nach den IMWG Kriterien, 19,1 % der Patienten im **Leukapherese Analyse-Set (ITT)** ein PR, 18,4 % der Patienten ein VGPR und 29,4 % der Patienten ein sCR (siehe Tabelle 4-59).

Die Ergebnisse für die Studie CRB-401 zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 07.04.2020 stützen die Ergebnisse der Studie KarMMa.-Hier zeigten 14,3 % der Patienten im **Leukapherese Analyse-Set (ITT)** ein PR, 26,2 % ein VGPR und 35,7 % der Patienten ein sCR (siehe Tabelle 4-59).

Ergänzende Analyse: Zeit bis zum Ansprechen (TTR)

Tabelle 4-60: Ergebnisse für die **Zeit bis zum Ansprechen für Patienten mit mindestens einem partiellen Ansprechen** gemäß IRC-Bewertung nach den IMWG Kriterien für die **Studien KarMMa und CRB-401**

Studie	
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)	
Parameter	**Ide-Cel behandelte Populationa (N = 92)[b]**
Zeit bis zum Ansprechen (TTR) – Monate	
MW	1,2
Median	1,0
≤ 1 Monat – n (%)	77 (83,7)
1 bis ≤ 2 Monate – n (%)	12 (13,0)
2 bis ≤ 3 Monate – n (%)	2 (2,2)
3 bis ≤ 4 Monate – n (%)	0
4 bis ≤ 5 Monate – n (%)	0
5 bis ≤ 6 Monate – n (%)	0
6 bis ≤ 7 Monate – n (%)	0
7 bis ≤ 8 Monate – n (%)	0
8 bis ≤ 9 Monate – n (%)	1 (1,1)
9 bis ≤ 10 Monate – n (%)	0
10 bis ≤ 11 Monate – n (%)	0
11 bis ≤ 12 Monate – n (%)	0
12 bis ≤ 13 Monate – n (%)	0
13 bis ≤ 14 Monate – n (%)	0
14 bis ≤ 15 Monate – n (%)	0
15 bis ≤ 16 Monate – n (%)	0

CRB-401 (Datenschnitt 07.04.2020)	
Parameter	**Ide-Cel behandelte Population[c, d] (N = 32)[b]**
Zeit bis zum Ansprechen (TTR) – Monate	
MW	1,3
Median	1,0
≤ 1 Monat – n (%)	23 (71,9)
1 bis ≤ 2 Monate – n (%)	7 (21,9)
2 bis ≤ 3 Monate – n (%)	2 (6,3)
3 bis ≤ 4 Monate – n (%)	0
4 bis ≤ 6 Monate – n (%)	0
> 6 Monate – n (%)	0

a: Für Patienten, die Ide-Cel in einem Dosisbereich von 300 – 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen erhalten haben.

b: Anzahl an Respondern, die mindestens einem partielles Ansprechen (PR) erreicht haben.

c: Kombinierte Daten für Teil A + Teil B

d: Für Patienten, die Ide-Cel in einer Dosisstufe von 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen erhalten haben.

Abkürzungen: EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Response Committee; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); TTR: Zeit bis zum Ansprechen (Time-to-Response)

In der Studie KarMMa lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 21.12.2020 in der **Ide-Cel behandelten Population** die Zeit von der Ide-Cel-Infusion bis zum Ansprechen, d. h. mindestens einem PR, im Median bei einem Monat. Die Mehrheit der Patienten (83,7 %) sprach bereits innerhalb des ersten Monats nach der Infusion mit Ide-Cel auf die Therapie an. 13,0 % der Patienten erreichten zwischen dem ersten und zweiten Monat und 2,2 % zwischen dem zweiten und dritten Monat nach der Infusion mit Ide-Cel ein Ansprechen. Lediglich ein Patient (1,1 %) zeigte ein späteres Ansprechen in Monat neun nach der Infusion mit Ide-Cel (siehe Tabelle 4-61).

Die Ergebnisse der Studie CRB-401 zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 07.04.2020 unterstützen die Ergebnisse der Studie KarMMa. Für diese Analyse wurden ebenfalls nur Patienten, die mindestens ein PR erreicht hatten, dargestellt. Die Zeit bis zum Ansprechen lag in der **Ide-Cel behandelten Population** im Median bei einem Monat. 71,9 % der Patienten erreichten ein Ansprechen innerhalb des ersten Monats nach der Infusion mit Ide-Cel. 21,9 % der Patienten sprachen zwischen dem ersten und zweiten Monat an und 6,3 % zwischen Monat zwei und drei. Kein Patient zeigte später als drei Monate nach der Infusion mit Ide-Cel ein Ansprechen (siehe Tabelle 4-61).

Tabelle 4-61: Ergebnisse für die **Zeit bis zum kompletten Ansprechen für Patienten mit mindestens einem kompletten Ansprechen** gemäß IRC-Bewertung nach den IMWG Kriterien für die **Studien KarMMa und CRB-401**

Studie	
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)	
Parameter	**Ide-Cel behandelte Population[a] (N = 41)[b]**
Zeit bis zum Ansprechen (TTR) – Monate	
MW	3,7
Median	2,9
≤ 1 Monat – n (%)	13 (31,7)
1 bis ≤ 2 Monate – n (%)	6 (14,6)
2 bis ≤ 3 Monate – n (%)	8 (19,5)
3 bis ≤ 4 Monate – n (%)	6 (14,6)
4 bis ≤ 5 Monate – n (%)	0
5 bis ≤ 6 Monate – n (%)	1 (2,4)
6 bis ≤ 7 Monate – n (%)	0
7 bis ≤ 8 Monate – n (%)	1 (2,4)
8 bis ≤ 9 Monate – n (%)	2 (4,9)
9 bis ≤ 10 Monate – n (%)	0
10 bis ≤ 11 Monate – n (%)	0
11 bis ≤ 12 Monate – n (%)	3 (7,3)
12 bis ≤ 13 Monate – n (%)	0
13 bis ≤ 14 Monate – n (%)	0
14 bis ≤ 15 Monate – n (%)	0
15 bis ≤ 16 Monate – n (%)	1 (2,4)

CRB-401 (Datenschnitt 07.04.2020)	
Parameter	**Ide-Cel behandelte Population[c, d] (N = 15)[b]**
Zeit bis zum Ansprechen (TTR) – Monate	
MW	3,7
Median	3,0
≤ 1 Monat – n (%)	5 (33,3)
1 bis ≤ 2 Monate – n (%)	2 (13,3)
2 bis ≤ 3 Monate – n (%)	2 (13,3)
3 bis ≤ 4 Monate – n (%)	2 (13,3)
4 bis ≤ 6 Monate – n (%)	1 (6,7)
> 6 Monate – n (%)	3 (20,0)

a: Für Patienten, die Ide-Cel in einem Dosisbereich von 300 – 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen erhalten haben.

b: Anzahl an Respondern, die mindestens ein komplettes Ansprechen (CR) erreicht haben.

c: Kombinierte Daten für Teil A + Teil B

d: Für Patienten, die Ide-Cel in einer Dosisstufe von 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen erhalten haben.

Abkürzungen: EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Response Committee; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; TTR: Zeit bis zum Ansprechen (Time-to-Response)

In der Studie KarMMa lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 21.12.2020 in der **Ide-Cel behandelten Population** die Zeit von der Infusion mit Ide-Cel bis zum kompletten oder besseren Ansprechen im Median bei 2,9 Monaten. 31,7 % der Patienten erreichten bereits innerhalb des ersten Monats nach der Infusion mit Ide-Cel ein CR. 14,6 % der Patienten erzielten ein solches Ansprechen zwischen dem ersten und zweiten Monat und 19,5 % zwischen dem zweiten und dritten Monat nach der Infusion mit Ide-Cel. Zwischen Monat sieben und acht erreichte ein Patient (2,4 %) ein CR und 7,3 % der Patienten zwischen Monat elf und zwölf nach der Infusion mit Ide-Cel. Ein Patient erreichte zwischen Monat 15 und 16 mindestens ein CR (siehe Tabelle 4-61).

Die Ergebnisse der Studie CRB-401 zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 07.04.2020 unterstützen die Ergebnisse der Studie KarMMa-. Unter den Patienten, die ein komplettes oder ein besseres Ansprechen erreicht hatten, betrug die Zeit bis zum Erreichen eines kompletten Ansprechens in der **Ide-Cel behandelten Population** im Median drei Monate. Mehr als ein Drittel (33,3 %) der Patienten erreichten ein CR innerhalb des ersten Monats nach der Infusion mit Ide-Cel. 13,3 % der Patienten sprachen zwischen dem ersten und zweiten Monat an und weitere 13,3 % zwischen Monat drei und vier. Drei Patienten (20,0 %) zeigten später als sechs Monate nach der Infusion mit Ide-Cel ein CR (siehe Tabelle 4-61).

Ergänzende Analyse: Dauer des Ansprechens (DOR)

Tabelle 4-62: Ergebnisse für die **Dauer des Ansprechens für Patienten mit mindestens einem partiellen Ansprechen** gemäß IRC-Bewertung nach den IMWG Kriterien und EMA-Zensierungsregeln für die **Studien KarMMa und CRB-401**

Studie	
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)	
Parameter	**Ide-Cel behandelte Population[a] (N = 92)[b]**
Dauer des Ansprechens (DOR)	
Zensierungen – n (%)	20 (21,7)
Ereignis – n (%)	72 (78,3)
Progression – n (%)	69 (75,0)
Tod – n (%)	3 (3,3)
Dauer des Ansprechens – Monate [95 % KI]	
Median	10,6 [8,0; 11,4]
Ereignisfreie Rate zum Zeitpunkt … – % (SE)	
Monat 3	89,1 (3,25)
Monat 6	70,7 (4,75)
Monat 9	59,8 (5,11)
Monat 12	38,7 (5,11)
Monat 15	35,4 (5,02)
Monat 18	27,7 (4,70)
Monat 21	24,3 (4,51)
Monat 24	19,6 (4,45)
Monat 27	19,6 (4,45)
Monat 30	n. b.
Monat 33	n. b.
Monat 36	n. b.
CRB 401 (Datenschnitt 07.04.2020)	
Parameter	**Ide-Cel behandelte Population[c, d] (N = 32)[b]**
Dauer des Ansprechens (DOR)	
Zensierungen – n (%)	6 (18,8)
Ereignis – n (%)	26 (81,3)
Progression – n (%)	25 (78,1)
Tod – n (%)	1 (3,1)
Dauer des Ansprechens – Monate [95 % KI]	
Median	8,8 [6,2; 13,6]

Ereignisfreie Rate zum Zeitpunkt … – % (SE)	
Monat 6	74,5 (7,8)
Monat 12	38,9 (8,8)
Monat 18	20,4 (7,8)
Monat 24	10,2 (6,4)
Monat 30	10,2 (6,4)
Monat 36	10,2 (6,4)
Monat 42	n. b.
Monat 48	n. b.

a: Für Patienten, die Ide-Cel in einem Dosisbereich von 300 – 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen erhalten haben.

b: Anzahl an Respondern, die mindestens ein partielles Ansprechen (PR) erreicht haben.

c: Kombinierte Daten für Teil A+ Teil B

d: Für Patienten, die Ide-Cel in einer Dosisstufe von 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen erhalten haben.

Abkürzungen: DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Response Committee; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); SE: Standardfehler (Standard Error)

In der Studie KarMMa lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 21.12.2020 die DOR für Patienten der **Ide-Cel behandelten Population** mit mindestens einem PR im Median bei 10,6 Monaten (95 %-KI: [8,0; 11,4]) gemäß IRC-Bewertung, entsprechend IMWG Kriterien und EMA-Zensierungsregeln-. In die Auswertung gingen ausschließlich Patienten ein, die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts mindestens ein PR erreicht hatten. 89,1 % der Patienten, die mindestens ein PR oder besseres Ansprechen erreicht hatten, waren zu Monat drei ereignisfrei, d. h. waren nicht verstorben und ohne Progression. 70,7 % der Patienten waren zu Monat sechs und mehr als die Hälfte der Patienten (59,8 %) zu Monat neun ereignisfrei. Mehr als 2 Jahre (27 Monate) nach Ide-Cel-Infusion wiesen 19,6 % der Patienten kein Ereignis in Form einer PD oder Tod auf (siehe Tabelle 4-62).

Die Ergebnisse der Studie CRB-401 zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 07.04.2020 stützen dies Ergebnisse der Studie KarMMa. In die Auswertung gingen ausschließlich Patienten ein, die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts mindestens ein PR erreicht hatten. Die DOR lag für die Patienten der **Ide-Cel behandelten Population** mit mindestens einem partiellen Ansprechen zum Zeitpunkt des Datenschnitts im Median bei 8,8 Monaten (95 %-KI: [6,2; 13,6]). Zu Monat sechs waren 74,5 % der Patienten ereignisfrei, zu Monat zwölf waren es 38,9 % und zu Monat 18 20,4 %. Nach zwei bzw. drei Jahren (24, 30 und 36 Monate nach der Infusion mit Ide-Cel wiesen noch 10,2 % der Patienten kein Ereignis in Form einer PD oder Tod auf (siehe Tabelle 4-62).

Die Kaplan-Meier Kurven zur Dauer des Ansprechens (PR oder besseres Ansprechen) für die Studien KarMMa und CRB-401 sind nachfolgend dargestellt.

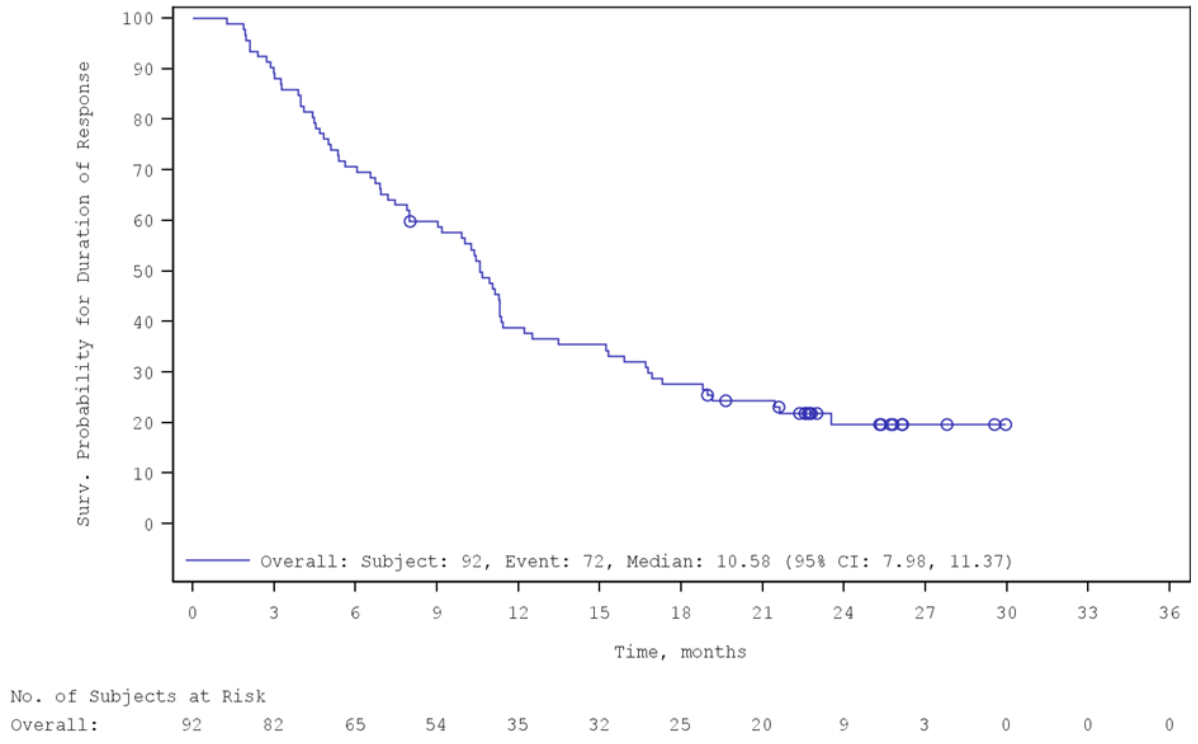


Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve für die **Dauer des Ansprechens** für Patienten, die **mindestens ein partielles Ansprechen** erreicht haben, gemäß IRC-Bewertung nach IMWG Kriterien und EMA-Zensierungsregeln für die **Studie KarMMa: Ide-Cel behandelte Population** (Datenschnitt 21.12.2020)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Response Committee

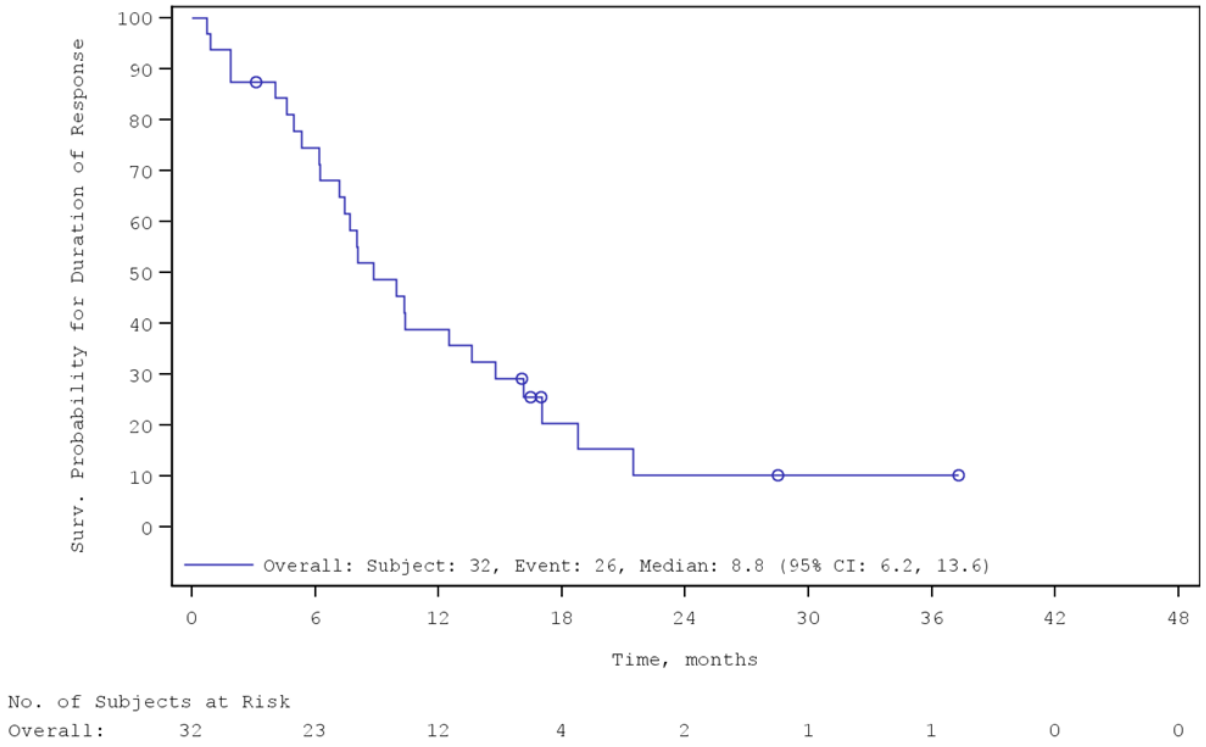


Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für die **Dauer des Ansprechens** für Patienten, die **mindestens ein partielles Ansprechen** erreicht haben, gemäß IRC-Bewertung nach IMWG Kriterien und EMA-Zensierungsregeln für die **Studie CRB-401: Ide-Cel behandelte Population** (Datenschnitt 07.04.2020)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Response Committee

Tabelle 4-63: Ergebnisse für die **Dauer des Ansprechens für Patienten mit mindestens einem kompletten Ansprechen** gemäß IRC-Bewertung nach den IMWG Kriterien und EMA-Zensierungsregeln für die **Studien KarMMa und CRB-401**

Studie	
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)	
Parameter	**Ide-Cel behandelte Population[a] (N = 41)[b]**
Dauer des Ansprechens (DOR)	
Zensierungen – n (%)	19 (46,3)
Ereignis – n (%)	22 (53,7)
Progression – n (%)	20 (48,8)
Tod – n (%)	2 (4,9)
Dauer des Ansprechens – Monate [95 %-KI]	
Median	21,5 [11,4; n. b.]
Ereignisfreie Rate zum Zeitpunkt … – % (SE)	
Monat 3	100,0 (0,00)
Monat 6	92,7 (4,07)
Monat 9	85,4 (5,52)
Monat 12	65,9 (7,41)
Monat 15	61,0 (7,62)
Monat 18	56,1 (7,75)
Monat 21	51,1 (7,82)
Monat 24	45,6 (7,90)
Monat 27	45,6 (7,90)
Monat 30	n. b.
Monat 33	n. b.
Monat 36	n. b.
CRB-401 (Datenschnitt 07.04.2020)	
Parameter	**Ide-Cel behandelte Population[c, d] (N = 15)[b]**
Dauer des Ansprechens (DOR)	
Zensierungen – n (%)	3 (20,0)
Ereignis	12 (80,0)
Progression – n (%)	11 (73,3)
Tod – n (%)	1 (6,7)

Dauer des Ansprechens – Monate [95 %-KI]	
Median	14,8 [5,3; 18,8]
Ereignisfreie Rate zum Zeitpunkt … – **% (SE)**	
Monat 6	80,0 (10,3)
Monat 12	53,3 (12,9)
Monat 18	30,0 (12,8)
Monat 24	10,0 (9,2)
Monat 30	n. b.
Monat 36	n. b.
Monat 42	n. b.
Monat 48	n. b.

a: Für Patienten, die Ide-Cel in einem Dosisbereich von 300 – 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen erhalten haben.

b: Anzahl an Respondern, die mindestens ein komplettes Ansprechen (CR) erreicht haben.

c: Kombinierte Daten für Teil A+ Teil B

d: Für Patienten, die Ide-Cel in einer Dosisstufe von 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen erhalten haben.

Abkürzungen: DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Response Committee; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; SE: Standardfehler (Standard Error)

In der Studie KarMMa lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 21.12.2020 in der **Ide-Cel behandelten Population** die DOR für Patienten mit mindestens einem CR gemäß IRC-Bewertung- nach den IMWG Kriterien und EMA-Zensierungsregeln im Median bei 21,5 Monaten (95 %-KI: [11,4; n. b.]). Für die Auswertung wurden ausschließlich Patienten, die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts mindestens ein CR erreicht hatten, dargestellt. Alle Patienten, die mindestens ein CR oder besseres Ansprechen erreicht hatten, waren zu Monat drei ereignisfrei, d. h. waren nicht verstorben und ohne Progression der Erkrankung. Dies traf für 92,7 % der Patienten zu Monat sechs und mehr als die Hälfte der Patienten (61,0 %) nach 15 Monaten zu. Mehr als 2 Jahre (27 Monate) nach der Infusion mit Ide-Cel wiesen noch 45,6% der Patienten kein Ereignis auf (siehe Tabelle 4-63).

Die Ergebnisse der Studie CRB-401 zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 07.04.2020 stützen diese Ergebnisse. Für die Auswertung wurden ausschließlich Patienten, die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts mindestens ein CR -erreicht hatten, dargestellt. Die Dauer des Ansprechens lag bei der **Ide-Cel behandelten Population** zum Zeitpunkt des Datenschnitts im Median bei 14,8 Monaten (95 %-KI: [5,3; 18,8]). Zu Monat sechs waren 80,0 % der Patienten ereignisfrei, zu Monat zwölf waren es 53,3 % und zu Monat 18 30,0 % der Patienten. Zwei Jahre (24 Monate) nach der Infusion mit Ide-Cel wiesen noch 10,0 % der Patienten kein Ereignis auf (siehe Tabelle 4-63).

Die Kaplan-Meier Kurven zur Dauer des Ansprechens (CR oder besseres Ansprechen) für die Studien KarMMa und CRB-401 sind nachfolgend dargestellt.

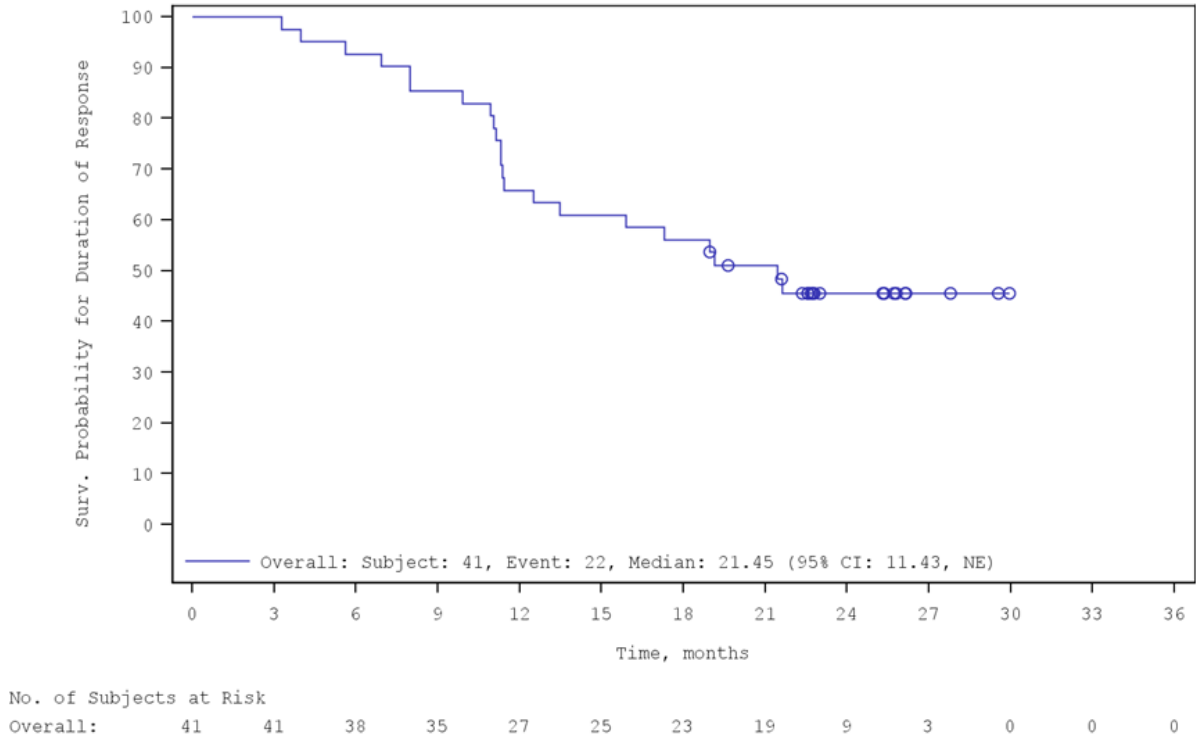


Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve für die **Dauer des Ansprechens** für Patienten, die **mindestens ein komplettes Ansprechen** erreicht haben, gemäß IRC-Bewertung nach IMWG Kriterien und EMA-Zensierungsregeln für die **Studie KarMMa: Ide-Cel behandelte Population** (Datenschnitt 21.12.2020)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Response Committee

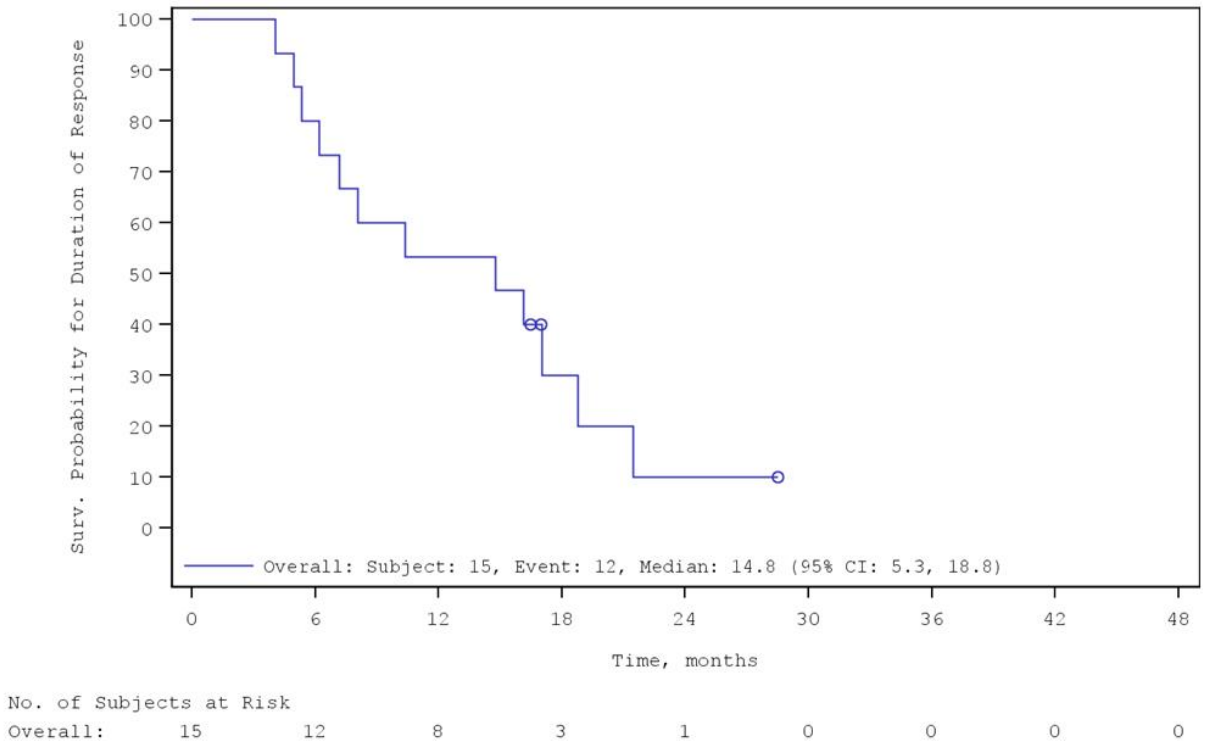


Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve für die **Dauer des Ansprechens** für Patienten, die **mindestens ein komplettes Ansprechen** erreicht haben, gemäß IRC-Bewertung nach IMWG Kriterien und EMA-Zensierungsregeln für die **Studie CRB-401: Ide-Cel behandelte Population** (Datenschnitt 07.04.2020)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Response Committee

Ergänzende Analyse: MRD-Negativitätsrate (Negativer Status der Minimalen Resterkrankung)

Tabelle 4-64: Ergebnisse zur **MRD-Negativitätsrate für Patienten mit MRD-Negativität und mindestens CR** für die **Studien KarMMa und CRB-401**

Studie	
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)	
Parameter	**Ide-Cel behandelte Population[a]** **(N = 124)**
MRD-Negativitätsrate – n (%) (Sensitivität von 10^{-5} kernhaltigen Zellen)	31 (25,0)[b]
[95 %-KI]	[17,7; 33,6][c]
CRB-401 (Datenschnitt 07.04.2020)	
Parameter	**Ide-Cel behandelte Population[d, e]** **(N = 38)**
MRD-Negativitätsrate – n (%) (Sensitivität von 10^{-5} kernhaltigen Zellen)	8 (21,1)[b]
[95 %-KI]	[9,6; 37,3][b]

a: Für Patienten, die Ide-Cel in einem Dosisbereich von 300 – 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen erhalten haben.

b: Anzahl an Respondern, mit MRD-Negativität und die mindestens ein komplettes Ansprechen (CR) erreicht haben.

c: Exaktes KI nach Clopper-Pearson

d: Kombinierte Daten für Teil A + Teil B

e: Für Patienten, die Ide-Cel in einer Dosisstufe von 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen erhalten haben.

Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit MRD-Negativität und mindestens CR

In der Studie KarMMa erreichten zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 21.12.2020 30,1 % der Patienten in der **Ide-Cel behandelten Population** mindestens ein CR. 25,0 % (95 %-KI: [17,7; 33,6]) der Patienten erreichten mindestens ein CR und waren zudem MRD negativ bei einem Sensitivitätslevel von 10^{-5} kernhaltigen Zellen. Der Anteil an Patienten mit MRD-Negativität und mindestens einem CR wurde für die einzelnen Analysezeitpunkte in Tabelle 4-65 dargestellt. Zu Monat drei wiesen 20,2 % der mit Ide-Cel behandelten Patienten mindestens ein CR und einen MRD-negativen Status auf (Sensitivität von 10^{-5} Zellen). Zu Monat sechs lag der entsprechende Anteil bei 14,5 % und zu Monat 18 bei 8,9 % (siehe Tabelle 4-64).

In der Studie CRB-401 lag der Anteil der Patienten mit mindestens einem CR und MRD-Negativität bei einem Sensitivitätslevel von 10^{-5} kernhaltigen Zellen zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 07.04.2020 in der **Ide-Cel behandelten Population** etwa gleich hoch bei 21,1 % (95 %-KI: [9,6; 37,3]). Der Anteil an Patienten mit MRD-Negativität und mindestens einem CR wurde für die einzelnen Analysezeitpunkte in Tabelle 4-65 dargestellt. Zu Monat drei wiesen 15,8 % der mit Ide-Cel behandelte Patienten mindestens ein CR und einen MRD-negativen Status auf. Zu Monat sechs lag der entsprechende Anteil bei 10,5 %, zu Monat neun bei 2,6 % und zu Monat 12 bei 7,9 % (siehe Tabelle 4-64).

Tabelle 4-65: Ergebnisse zur **MRD-Negativität und mindestens CR** nach Zeitpunkt für die **Studien KarMMa und CRB-401**

Studie	
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)	
Parameter	**Ide-Cel behandelte Population[a]** **(N = 124)**
MRD-Negativität und mindestens CR zum Zeitpunkt … **(Sensitivität von 10^{-5} kernhaltigen Zellen)**	
Gesamt – n (%) 95 %-KI	31 (25,0)[d] [17,7; 33,6]
Monat 1– n (%) 95 %-KI	24 (19,4)[d] [12,8; 27,4]
Monat 3 – n (%) 95 %-KI	25 (20,2)[d] [13,5; 28,3]
Monat 6 – n (%) 95 %-KI	18 (14,5)[d] [8,8; 22,0]
Monat 12 – n (%) 95 %-KI	18 (14,5)[d] [8,8; 22,0]
Monat 18 – n (%) 95 %-KI	11 (8,9)[d] [4,5; 15,3]
Monat 24 – n (%) 95 %-KI	1 (0,8)[d] [0,0; 4,4]

Studie	
CRB-401 (Datenschnitt 07.04.2020)	
Parameter	**Ide-Cel behandelte Population[b, c] (N = 38)[d]**
MRD-Negativität und mindestens CR zum Zeitpunkt … (Sensitivität von 10^{-5} kernhaltigen Zellen)	
Gesamt – n (%) 95 %-KI	8 (21,1)[d] [9,6; 37,3]
Tag 14 – n (%) 95 %-KI	2 (5,3)[d] [0,6; 17,7]
Monat 1 – n (%) 95 %-KI	4 (10,5)[d] [2,9; 24,8]
Monat 3 – n (%) 95 %-KI	6 (15,8)[d] [6,0; 31,3]
Monat 6 – n (%) 95 %-KI	4 (10,5)[d] [2,9; 24,8]
Monat 9 – n (%) 95 %-KI	1 (2,6)[d] [0,1; 13,8]
Monat 12 – n (%) 95 %-KI	3 (7,9)[d] [1,7; 21,4]
Monat 18 – n (%) 95 %-KI	0 (0,0)[d] [0,0; 9,3]
Monat 24 – n (%) 95 %-KI	0 (0,0)[d] [0,0; 9,3]
Monat 30 – n (%) 95 %-KI	0 (0,0)[d] [0,0; 9,3]
Monat 36 – n (%) 95 %-KI	0 (0,0)[d] [0,0; 9,3]

a: Für Patienten, die Ide-Cel in einem Dosisbereich von 300 – 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen erhalten haben.

b: Kombinierte Daten für Teil A + Teil B

c: Für Patienten, die Ide-Cel in einer Dosisstufe von 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen erhalten haben.

d: Anzahl an Respondern, mit MRD-Negativität und die mindestens ein komplettes Ansprechen (CR) erreicht haben.

Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit MRD-Negativität und mindestens CR

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen **Versorgungskontext**

Die Studie KarMMa wurde u. a. in Deutschland und beide Studien KarMMa und primär in westlichen Industrieländern durchgeführt. Die Studie CRB-401 wurde ausschließlich in den USA durchgeführt. Somit wurden beide Studien in Ländern durchgeführt, in denen der medizinische Versorgungsstandard mit dem in Deutschland vergleichbar ist. Es gibt zudem keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Studienergebnisse auch unter Berücksichtigung der demographischen Daten und der Charakteristika der eingeschlossenen Patienten grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.3.3.3 Progressionsfreies Überleben – 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 4-66: Operationalisierung von Progressionsfreiem Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KarMMa	Die Hauptanalyse des PFS wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung durch Auswertungen zur TTNT, TTP und PFS2 ergänzt. Die Bewertung des Ansprechens des Tumors erfolgte durch ein unabhängiges verblindetes Bewertungskomitee (Independent Response Committee, IRC). Sensitivitätsanalysen beziehen sich auf die Verwendung der Zensierungsregel für Ereigniszeitanalysen. <u>Hauptanalyse: Progressionsfreies Überleben (PFS)</u> Das PFS wurde im Leukapherese Analyse-Set (ITT) ausgewertet. Das PFS wurde definiert als der Zeitraum von der Leukapherese 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 dargestellt. Die Zensierungsregeln nach FDA und EMA wurden in Tabelle 4-9 zusammengefasst. <u>Zensierung:</u> Patienten, die zum Zeitpunkt der Analysen keine dokumentierte PD aufzeigten oder nicht verstorben waren, wurden zum letzten adäquaten Auswertungszeitpunkt zensiert. Patienten ohne eine Bewertung des Ansprechens oder einem dokumentieren Ereignis nach Studieneinschluss wurden zum Zeitpunkt der Leukapherese anstatt der Infusion mit Ide-Cel zensiert. <u>Ergänzende Analyse: Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie (TTNT)</u> Die TTNT wurde in der Ide-Cel behandelten Population ausgewertet. Die TTNT wurde definiert als der Zeitraum von der Infusion mit Ide-Cel bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Myelom-Therapie[a]. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine nachfolgende Myelom-Therapie erhalten haben, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes oder des Todes zensiert.

	Ergänzende Analyse: Zeit bis zur Progression (TTP) Die TTP wurde in der Ide-Cel behandelten Population ausgewertet. Die TTP wurde definiert als der Zeitraum vom Zeitpunkt der Infusion mit Ide-Cel bis zur ersten PD. Die Zensierungsregeln waren ähnlich zu denen des PFS, mit der Ausnahme, dass Tod nicht als ein Ereignis angesehen und zum letzten Auswertungszeitpunktes des Ansprechens zusammengefasst wurde. 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 dargestellt. Ergänzende Analyse: Progressionsfreies Überleben bis zur zweiten objektiven Progression oder Tod (PFS2) Das PFS2 wurde in der Ide-Cel behandelten Population ausgewertet. Das PFS2 wurde definiert als der Zeitraum von der Infusion mit Ide-Cel bis zur PD oder Tod während der nachfolgenden Myelom-Therapie[a] nach Ide-Cel, basierend auf der Prüfarzt-Beurteilung. Patienten, 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. Analyse: 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. Erhebungszeitpunkte: Das PFS wurde für das Leukapherese Analyse-Set (ITT) ab der Leukapherese alle drei Monate bis zum Zeitpunkt des jeweilen Datenschnitts erhoben. Datenschnitt: Es wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 21.12.2020 dargestellt.
CRB-401	Das PFS wurde im Leukapherese Analyse-Set (ITT) ausgewertet. Das PFS wurde definiert als der Zeitraum von der Leukapherese 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 dargestellt. Zensierung: Die Zensierung richtete sich nach den Zensierungsregeln der EMA und der FDA (EMA 2017; FDA 2018). Diese sind in zusammengefasst Tabelle 4-9. Analyse: Die Auswertung erfolgte mit Hilfe von Kaplan-Meier Methodik. Das mediane PFS wurde zusammen mit dem zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI berichtet; darüber hinaus wurden die ereignisfreien Raten (nach Kaplan-Meier) zu spezifischen Zeitpunkten (d. h. zu Monat 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 und 60) berechnet. Zudem wurden die Kaplan-Meier Kurven dargestellt. Erhebungszeitpunkte: Das PFS wurde für das Leukapherese Analyse-Set (ITT) ab der Leukapherese alle drei Monate bis zum Zeitpunkt des jeweilen Datenschnitts erhoben. Datenschnitt: Es wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 07.04.2020 dargestellt.

a: Als nachfolgende Myelom-Therapie wurden für diese Analyse eine Myelom-Brückentherapie zur Wiederbehandlung, eine LDC zur Wiederbehandlung und eine Wiederbehandlung mit Ide-Cel berücksichtigt.
Abkürzungen: EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicine Agency); FDA: Food and Drug Administration; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Response Committee; ITT: Intention-to-Treat; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); 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); TTP: Zeit bis zur Progression (Time-to-Progression)

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.

Bei den Studien KarMMa und CRB-401 handelt es sich um nicht-randomisierte, einarmige, offene Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studien nicht angezeigt.

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.

Hauptanalyse: Progressionsfreies Überleben (IRC-Bewertung nach IMWG Kriterien und EMA-Zensierungsregeln)

Tabelle 4-67: Ergebnisse für das **Progressionsfreie Überleben** gemäß IRC-Bewertung nach IMWG Kriterien und EMA-Zensierungsregeln für die **Studien KarMMa und CRB-401**

Studie	
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)	
Parameter	**Leukapherese Analyse-Set (ITT)[a]** **(N = 136)**
Zensierungen – n (%)	25 (18,4)
Ereignis – n (%)	111 (81,6)
Progression – n (%)	96 (70,6)
Tod – n (%)	15 (11,0)
Zensierungsgrund – n (%)	
Kein Ereignis bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts	21 (15,4)

Kein Ereignis bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts oder keine Bewertung nach Baseline	4 (2,9)
Progressionsfreies Überleben (PFS) – Monate [95 %-KI]	
Median	9,1 [6,7; 12,0]
Ereignisfreie Rate zum Zeitpunkt … – KM Schätzer – % (SE)	
Monat 3	87,1 (2,92)
Monat 6	64,2 (4,19)
Monat 9	50,4 (4,37)
Monat 12	40,4 (4,29)
Monat 15	26,4 (3,87)
Monat 18	24,1 (3,76)
Monat 21	19,4 (3,48)
Monat 24	15,3 (3,19)
Monat 27	13,8 (3,22)
Monat 30	13,8 (3,22)
CRB-401 (Datenschnitt 07.04.2020)	
Parameter	**Leukapherese Analyse-Set (ITT)b, c** **(N = 42)**
Zensierungen – n (%)	8 (19,0)
Ereignis – n (%)	34 (81,0)
Progression – n (%)	31 (73,8)
Tod– n (%)	3 (7,1)
Zensierungsgrund – n (%)	
Kein Ereignis bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts	6 (14,3)
Kein Ereignis bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts oder keine Bewertung nach Baseline	2 (4,8)
Progressionsfreies Überleben (PFS) – Monate [95 %-KI]	
Median	9,9 [7,3; 12,9]

Ereignisfreie Rate zum Zeitpunkt … – KM Schätzer – % (SE)	
Monat 6	75,0 (6,8)
Monat 12	41,4 (7,9)
Monat 18	25,9 (7,0)
Monat 24	8,2 (5,2)
Monat 30	8,2 (5,2)
Monat 36	8,2 (5,2)

a: Für Patienten, die für einen Dosisbereich von 300 – 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen vorgesehen waren bzw. diesen erhalten haben.

b: Kombinierte Daten für Teil A + Teil B

c: Für Patienten, die für eine Dosisstufe von 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen vorgesehen waren bzw. diese erhalten haben

Abkürzungen: EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicine Agency); IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Response Committee; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival); SE: Standardfehler (Standard Error)

In der Studie KarMMa lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 21.12.2020 auf Basis der Bewertung durch das IRC nach den IMWG Kriterien und den EMA-Zensierungsregeln das PFS im **Leukapherese Analyse-Set (ITT)** im Median bei 9,1 Monaten (95 %-KI: [6,7; 12,0]) bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 19,9 Monaten. Die ereignisfreie Rate nach Kaplan-Meier lag zu Monat drei bei 87,1 %, zu Monat sechs bei 64,2 %, zu Monat zwölf bei 40,4 % und zu Monat 24 bei 15,3 % (siehe Tabelle 4-67).

Die Ergebnisse für die Studie CRB-401 stützen die Ergebnisse der Studie KarMMa. In der Studie CRB-401 lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 07.04.2020 auf Basis der Bewertung durch das IRC nach den IMWG Kriterien und den EMA-Zensierungsregeln das PFS im **Leukapherese Analyse-Set (ITT)** im Median bei 9,9 Monaten (95 %-KI: [7,3; 12,9]) bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,5 Monaten. Die ereignisfreie Rate nach Kaplan-Meier lag zu Monat sechs bei 75,0 % und zu Monat zwölf bei 41,4 % (siehe Tabelle 4-67).

Die Kaplan-Meier Kurven zum PFS sind nachfolgend dargestellt.

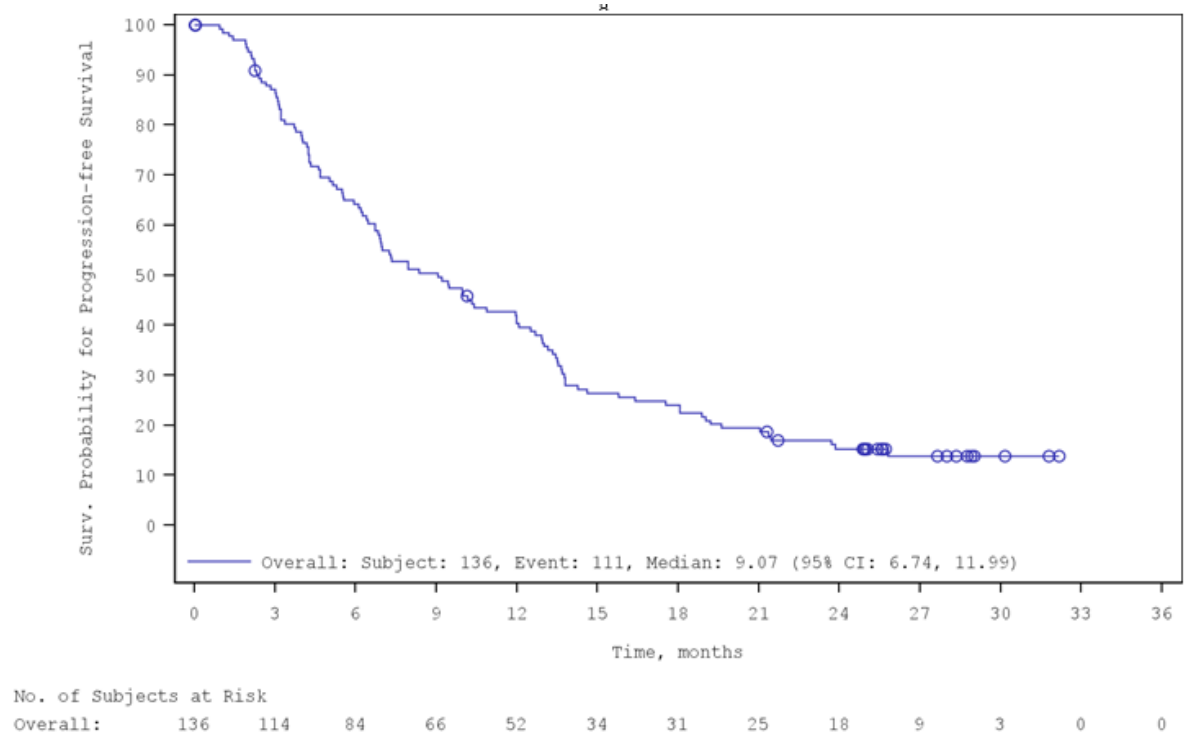


Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve für das **Progressionsfreie Überleben** gemäß IRC-Bewertung nach IMWG Kriterien und EMA-Zensierungsregeln für die **Studie KarMMa: Leukapherese Analyse-Set (ITT)** (Datenschnitt 21.12.2020)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency); IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Response Committee; ITT: Intention-to-Treat; No.: Anzahl

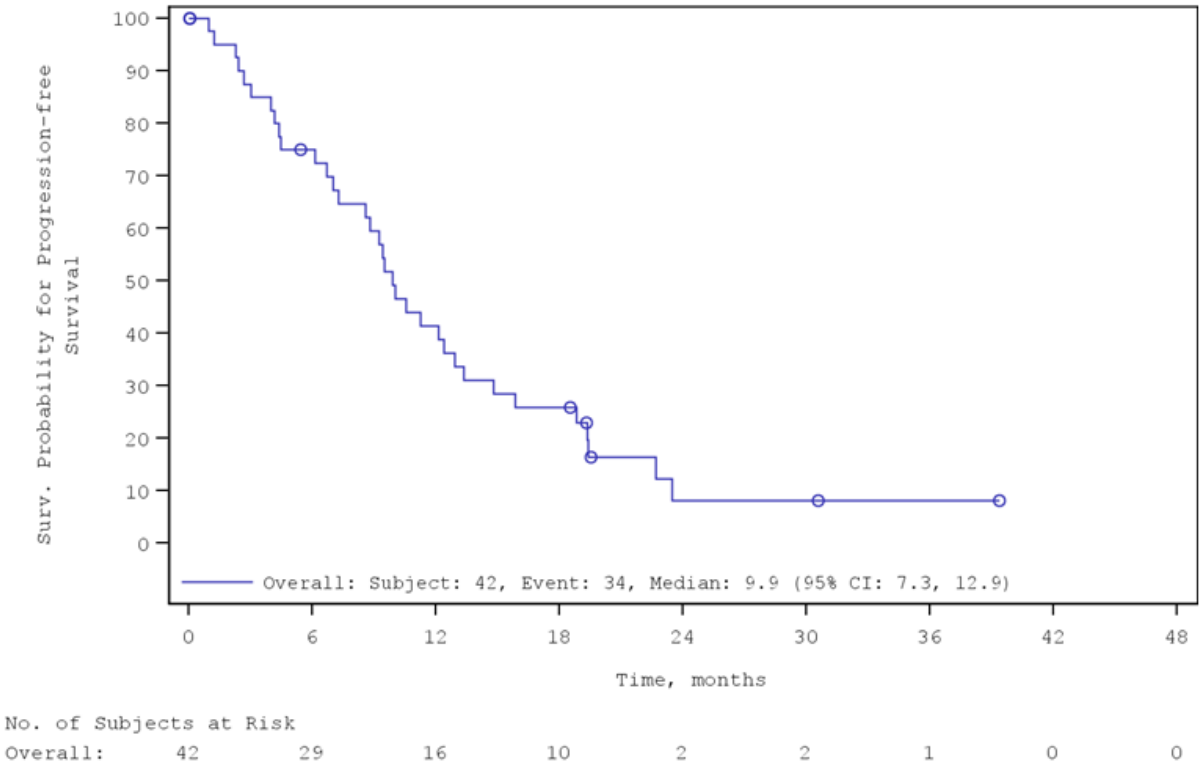


Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve für das **Progressionsfreie Überleben** gemäß IRC-Bewertung nach IMWG Kriterien und EMA-Zensierungsregeln für die **Studie CRB-401: Leukapherese Analyse-Set (ITT)** (Datenschnitt 07.04.2020)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency); IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Response Committee; No.: Anzahl; ITT: Intention-to-Treat

Ergänzende Analyse: Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie

Tabelle 4-68: Ergebnisse zum Endpunkt **Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie** für die **Studie KarMMa**

Studie	
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)	
Parameter	**Ide-Cel behandelte Population[a] (N = 124)**
Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie (TTNT) – Monate [95 %KI]	
n (%) [b] Median	73 (58,9 %) 13,4 [11,7; 17,4]

a: Für Patienten, die Ide-Cel in einem Dosisbereich von 300 – 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen erhalten haben.

b: Anzahl Patienten mit einer nachfolgenden Myelom-Therapie

Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; TTNT: Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie (Time-to-Next-Treatment)

In der Studie KarMMa haben zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 21.12.2020 73 Patienten (58,9 %) der Ide-Cel behandelten Population eine nachfolgende Myelom-Therapie erhalten. Die Zeit von der Infusion mit Ide-Cel bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie betrug im Median 13,4 Monate (95 %-KI: [11,7; 17,4]) bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 20,2 Monaten in der **Ide-Cel behandelten Population** (siehe Tabelle 4-68).

Ergänzende Analyse: Zeit bis zur Progression

Tabelle 4-69: Ergebnisse für die **Zeit bis zur Progression** gemäß IRC-Bewertung nach IMWG Kriterien und EMA-Zensierungsregeln für die **Studie KarMMa**

Studie	
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)	
Parameter	**Ide-Cel behandelte Populationa (N = 124)**
Zensierungen – n (%)	28 (22,6)
Progression – n (%)	96 (77,4)
Zeit bis zur Progression – Monate [95 %-KI]	
Median	8,9 [6,1; 11,6]
Ereignisfreie Rate zum Zeitpunkt … – KM Schätzer – % (SE)	
Monat 3	77,5 (3,81)
Monat 6	60,5 (4,49)
Monat 9	48,6 (4,60)
Monat 12	39,0 (4,51)
Monat 15	27,8 (4,15)
Monat 18	22,4 (3,88)
Monat 21	20,5 (3,78)
Monat 24	18,4 (3,67)
Monat 27	16,6 (3,74)
Monat 30	16,6 (3,74)

a: Für Patienten, die Ide-Cel in einem Dosisbereich von 300 – 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen erhalten haben.

Abkürzungen: EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Response Committee; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SE: Standardfehler (Standard Error)

In der Studie KarMMa betrug zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 21.12.2020 die Zeit bis zur Progression gemäß IRC-Bewertung nach den IMWG Kriterien und EMA-Zensierungsregeln für die **Ide-Cel behandelte Population** im Median 8,9 Monate (95 %-KI: [6,1; 11,6]) bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 20,2 Monaten. Die ereignisfreie Rate lag zu Monat drei bei 77,5 %. Zu Monat sechs und Monat zwölf lag diese bei 60,5 % bzw. 39,0 %. Nach 24 Monaten wiesen 18,4 % der Patienten keine PD auf (siehe Tabelle 4-69).

Die Kaplan-Meier Kurve für die TTP ist nachfolgend dargestellt.

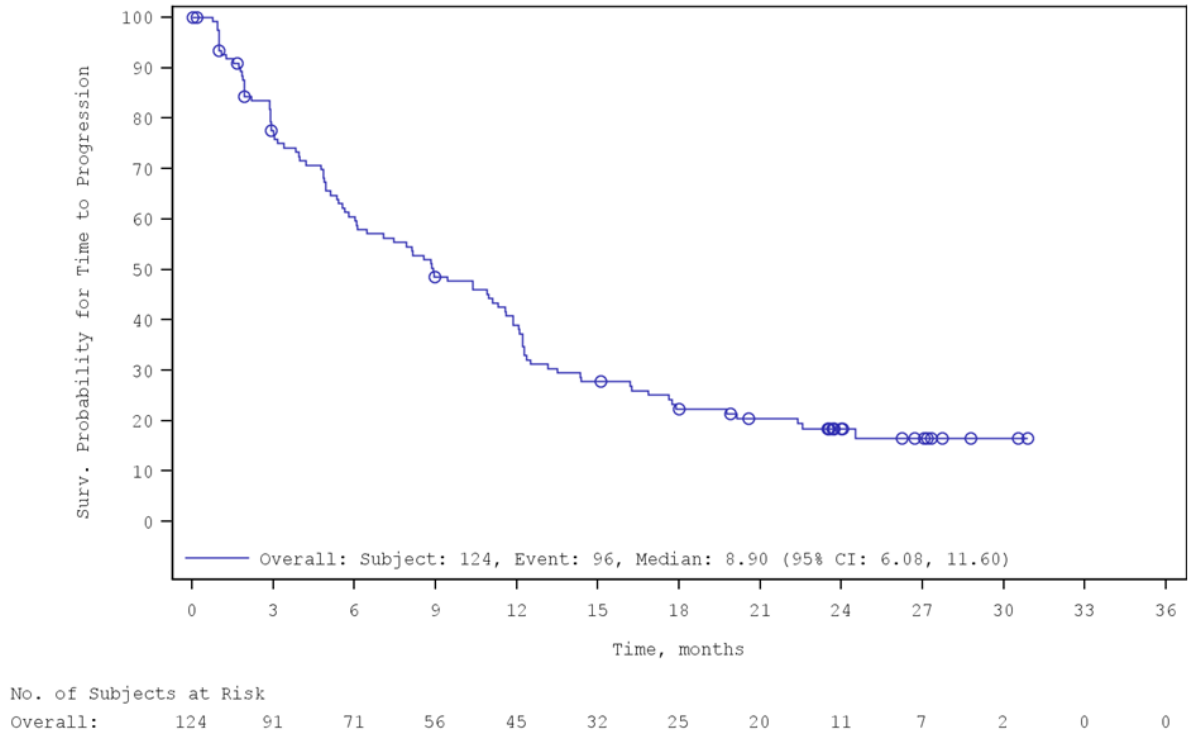


Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurve für die **Zeit bis zur Progression** gemäß IRC-Bewertung nach IMWG Kriterien und EMA-Zensierungsregeln für die **Studie KarMMa: Ide-Cel behandelte Population** (Datenschnitt 21.12.2020)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Convidence interval); EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicine Agency); IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Response Committee; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis

Ergänzende Analyse: Progressionsfreies Überleben bis zur zweiten objektiven Progression oder Tod (PFS2)

Tabelle 4-70: Ergebnisse für das **Progressionsfreie Überleben bis zur zweiten objektiven Progression oder Tod (PFS2**) für die **Studie KarMMa**

Studie	
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)	
Parameter	**Ide-Cel behandelte Population[a] (N = 124)**
Zensierungen – n (%)	42 (33,9)
Ereignis – n (%)	82 (66,1)
Progression – n (%)	55 (44,4)
Tod – n (%)	27 (21,8)
Progressionsfreies Überleben zur zweiten objektiven Progression oder Tod (PFS2) – Monate [95 %-KI]	
Median	15,2 [12,8; 18,2]
Ereignisfreie Rate zum Zeitpunkt … – KM Schätzer – % (SE)	
Monat 3	94,3 (2,08)
Monat 6	85,1 (3,24)
Monat 9	71,6 (4,13)
Monat 12	62,0 (4,47)
Monat 15	50,2 (4,67)
Monat 18	42,8 (4,66)
Monat 21	35,3 (4,54)
Monat 24	30,3 (4,41)
Monat 27	27,2 (4,48)
Monat 30	25,1 (4,60)

a: Für Patienten, die Ide-Cel in einem Dosisbereich von 300 – 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen erhalten haben.

Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PFS2: Progressionsfreies Überleben bis zur zweiten objektiven Progression oder Tod; SE: Standardfehler (Standard Deviation)

In der Studie KarMMa lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 21.12.2020 das PFS2 in der **Ide-Cel behandelten Population** bei 15,2 Monaten (95 %-KI: [12,8; 18,2]) bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 20,2 Monaten. Die ereignisfreie Rate lag zu Monat drei bei 94,3 %, zu Monat sechs bei 85,1 % zu Monat zwölf bei 62,0 % und zu Monat 24 bei 30,3 % (siehe Tabelle 4-70).

Die Kaplan-Meier Kurve zum PFS2 ist nachfolgend dargestellt.

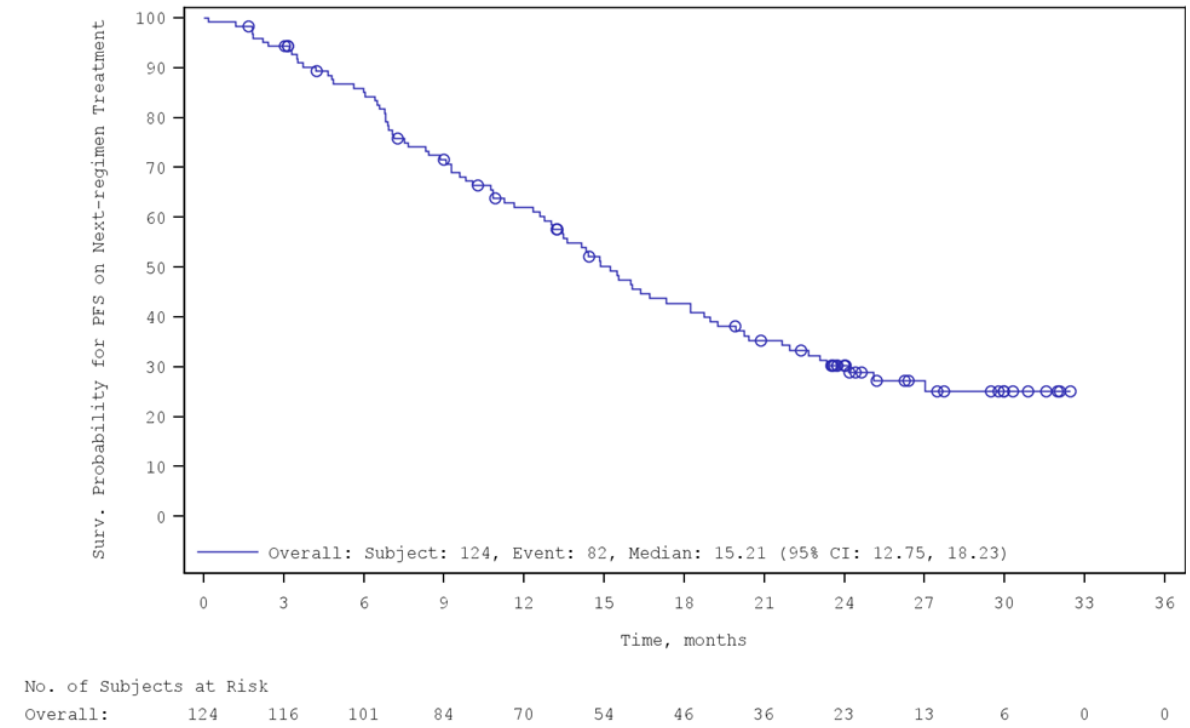


Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve für das **PFS2** für die **Studie KarMMa: Ide-Cel behandelte Population** (Datenschnitt 21.12.2020)
Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); PFS2: Progressionsfreies Überleben bis zur zweiten objektiven Progression oder Tod

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie KarMMa wurde u. a. in Deutschland und primär in westlichen Industrieländern durchgeführt. Die Studie CRB-401 wurde ausschließlich in den USA durchgeführt. Somit wurden bei Studien in Ländern durchgeführt, in denen der medizinische Versorgungsstandard mit dem in Deutschland vergleichbar ist. Es gibt zudem keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Studienergebnisse auch unter Berücksichtigung der demographischen Daten und der Charakteristika der eingeschlossenen Patienten grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.3.3.4 Symptomatik – 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 4-71: Operationalisierung von Symptomatik – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KarMMa	Analysepopulation: Die Symptomatik wurde in der PRO Analysepopulation der Studie KarMMa ausgewertet. Die Symptomatik wurde anhand der Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 untersucht. Die der Symptomatik zugerechneten Skalen umfassen: EORTC QLQ-C30 Fatigue Schmerz Übelkeit und Erbrechen Dyspnoe Schlaflosigkeit Appetitlosigkeit Obstipation Diarrhö EORTC QLQ-MY20 Krankheitssymptome Nebenwirkungen Analyse: Als Hauptanalyse wurde der Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung im Verlauf der Studie im Vergleich zu Baseline dargestellt. Der Zeitpunkt der Baseline ist dabei definiert als der Zeitraum innerhalb von 72 Studien vor oder am selben Tag der LDC. Dabei wurden drei Kategorien als mögliches Ergebnis berücksichtigt: Verbesserung, Verschlechterung und keine Veränderung (Stabilisierung). Für die Hauptanalyse wurde die Responseschwelle von zehn Punkten berücksichtigt. Die präspezifizierten Responseschwellen, die Minimal Important Difference (MID) von 15 Punkten sowie die Analysen für Screening als Baseline wurden als Sensitivitätsanalyse dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Die präspezifizierten MID für die einzelnen Skalen des EORTC QLQ-C30 basierten auf den Empfehlungen der veröffentlichten Literatur (Cocks 2012). Sensitivitätsanalysen sind im Anhang 4-G dargestellt. Als ergänzende Analyse wurde die mittlere Veränderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline (letzte Bewertung innerhalb von 72 Stunden vor oder am selben Tag der LDC), als Verlaufskurve dargestellt. Als Sensitivitätsanalyse wurde das Screening als Baseline herangezogen (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Erhebungszeitpunkte: Die Symptomatik wurde zum Screening, zu Baseline (letzte Bewertung innerhalb von 72 Stunden vor oder am selben Tag der LDC), während der Behandlung (am Tag der Infusion mit Ide-Cel) und ab der Infusion mit Ide-Cel bis zu Monat sechs monatlich erhoben und danach alle drei Monate bis zu Monat 30 bzw. Studienende oder bis zur PD oder CR. Datenschnitt: Es wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 21.12.2020 dargestellt.

CRB-401 Nicht erhoben.
Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); 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); MID: Minimal Important Difference; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PRO: Patient-Reported Outcome

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.

Bei der Studie KarMMa handelt es sich um eine nicht-randomisierte, einarmige, offene Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studie nicht angezeigt.

Die Rücklaufquoten zu den EORTC-Fragebögen sind in Tabelle 4-72 dargestellt. Neben den Rücklaufquoten, bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten aus der Ide-Cel behandelten Population (N = 124) werden die Rücklaufquoten für die einzelnen Erhebungszeitpunkte, bezogen auf die zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten, dargestellt (siehe Tabelle 4-72). Ein Patient wurde 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.

Tabelle 4-72: Rücklaufquoten für die Ide-Cel behandelte Population und für die zum jeweiligen Erfassungszeitpunkt in der Studie befindlichen Patienten (d. h. lebend und noch in der Studie) für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20

Rücklaufquoten für die Ide-Cel behandelte Population			**Rücklaufquoten für die zum jeweiligen Erfassungszeitpunkt in der Studie befindlichen Patienten (d. h. lebend und noch in der Studie) der Ide-Cel behandelten Population**		
Zeitpunkt	**EORTC QLQ-C30 Anzahl erhaltender Fragebögen n (%)**	**EORTC QLQ-MY20 Anzahl erhaltender Fragebögen n (%)**	**Zeitpunkt**	**EORTC QLQ-C30 Anzahl erhaltender Fragebögen n (%)**	**EORTC QLQ-MY20 Anzahl erhaltender Fragebögen n (%)**
Screening (N = 124)	119 (96,0)	119 (96,0)	Screening (N = 124)	119 (96,0)	119 (96,0)
Baseline (N = 124)	122 (98,4)	121 (97,6)	Baseline (N = 124)	122 (98,4)	121 (97,6)
Tag 1 (N = 124)	110 (88,7)	110 (88,7)	Tag 1 (N = 124)	110 (88,7)	110 (88,7)

Rücklaufquoten für die Ide-Cel behandelte Population			Rücklaufquoten für die zum jeweiligen Erfassungszeitpunkt in der Studie befindlichen Patienten (d. h. lebend und noch in der Studie) der Ide-Cel behandelten Population		
Zeitpunkt	**EORTC QLQ-C30 Anzahl erhaltender Fragebögen n (%)**	**EORTC QLQ-MY20 Anzahl erhaltender Fragebögen n (%)**	**Zeitpunkt**	**EORTC QLQ-C30 Anzahl erhaltender Fragebögen n (%)**	**EORTC QLQ-MY20 Anzahl erhaltender Fragebögen n (%)**
Monat 1 (N = 124)	107 (86,3)	107 (86,3)	Monat 1 (N = 123)	107 (87,0)	107 (87,0)
Monat 2 (N = 124)	97 (78,2)	96 (77,4)	Monat 2 (N = 118)	97 (82,2)	96 (81,4)
Monat 3 (N = 124)	84 (67,7)	84 (67,7)	Monat 3 (N = 113)	84 (74,3)	84 (74,3)
Monat 4 (N = 124)	78 (62,9)	78 (62,9)	Monat 4 (N = 107)	78 (72,9)	78 (72,9)
Monat 5 (N = 124)	76 (61,3)	75 (60,5)	Monat 5 (N = 103)	76 (73,8)	75 (72,8)
Monat 6 (N = 124)	75 (60,5)	74 (59,7)	Monat 6 (N = 99)	75 (75,8)	74 (74,7)
Monat 9 (N = 124)	58 (46,8)	57 (46,0)	Monat 9 (N = 89)	58 (65,2)	57 (64,0)
Monat 12 (N = 124)	54 (43,5)	54 (43,5)	Monat 12 (N = 76)	54 (71,1)	54 (71,1)
Monat 15 (N = 124)	31 (25,0)	31 (25,0)	Monat 15 (N = 61)	31 (50,8)	31 (50,8)
Monat 18 (N = 124)	25 (20,2)	25 (20,2)	Monat 18 (N = 52)	25 (47,2)	25 (47,2)
Monat 21 (N = 124)	26 (21,0)	26 (21,0)	Monat 21 (N = 52)	26 (57,8)	26 (57,8)
Monat 24 (N = 124)	13 (10,5)	13 (10,5)	Monat 24 (N = 52)	13 (36,1)	13 (36,1)
Monat 30 (N = 124)	1 (0,8)	1 (0,8)	Monat 30 (N = 52)	1 (12,5)	1 (12,5)

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; N: Anzahl Patienten

Die Rücklaufquoten waren für beide Fragebögen vergleichbar hoch. Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 waren 122 Patienten und für den Fragebogen EORTC QLQ-MY20 waren 121 Patientenfragebögen zu Baseline auswertbar (98,4 % bzw. 97,6 % der Ide-Cel behandelten Population). Wie in Tabelle 4-72 aufgezeigt, lag die Rücklaufquote bezogen auf die gesamte

Auswertungspopulation bis zu Monat drei bei nahezu 70 %. Die Rücklaufquoten verringerten sich im Laufe der Erhebungszeitpunkte, waren aber zu Monat sechs mit ≥ 59 % für beide Fragebögen und Analysepopulationen immer noch relativ hoch. Die Rücklaufquoten für die zum jeweiligen Erfassungszeitpunkt in der Studie befindlichen Patienten waren bis Monat sechs durchgehend hoch (> 70 %) (siehe Tabelle 4-72).

Die Rücklaufquoten lagen für die Ide-Cel behandelte Population der Studie KarMMa bis einschließlich Monat zwei bei mindestens 70 % und lassen somit eine potenziell unverzerrte und valide Beurteilung der Ergebnisse zu. Aussagen zur Symptomatik im weiteren zeitlichen Verlauf sind nur eingeschränkt interpretierbar.

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.

Hauptanalyse: Responderanalyse mit der Responseschwelle von 10 Punkten (MID)

Tabelle 4-73: Ergebnisse für **Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen von EORTC QLQ-C30** für die **Studie KarMMa:** Responderanalyse (MID 10 Punkte)

Studie								
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)								
EORTC QLQ-C30								
Zeitpunkt	**Fatigue**	**Schmerz**	**Übelkeit und Erbrechen**	**Dyspnoe**	**Schlaflosigkeit**	**Appetit-losigkeit**	**Obstipation**	**Diarrhö**
	(N = 122)	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**
Tag 1 (Tag der Ide-Cel Infusion)								
n	110	110	110	110	110	110	110	110
Verbesserung, n (%)	29 (26,4)	38 (34,5)	7 (6,4)	23 (20,9)	22 (20,0)	7 (6,4)	9 (8,2)	16 (14,5)
Keine Veränderung, n (%)	30 (27,3)	49 (44,5)	40 (36,4)	78 (70,9)	72 (65,5)	47 (42,7)	60 (54,5)	76 (69,1)
Verschlechterung, n (%)	51 (46,4)	23 (20,9)	63 (57,3)	9 (8,2)	16 (14,5)	56 (50,9)	41 (37,3)	18 (16,4)
Missing[a]	12	12	12	12	12	12	12	12
Monat 1								
n	107	107	107	107	107	107	107	107
Verbesserung, n (%)	41 (38,3)	50 (46,7)	26 (24,3)	27 (25,2)	34 (31,8)	22 (20,6)	18 (16,8)	19 (17,8)
Keine Veränderung, n (%)	19 (17,8)	37 (34,6)	63 (58,9)	58 (54,2)	56 (52,3)	50 (46,7)	75 (70,1)	71 (66,4)
Verschlechterung, n (%)	47 (43,9)	20 (18,7)	18 (16,8)	22 (20,6)	17 (15,9)	35 (32,7)	14 (13,1)	17 (15,9)
Missing[a]	15	15	15	15	15	15	15	15

Studie								
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)								
EORTC QLQ-C30								
Zeitpunkt	**Fatigue**	**Schmerz**	**Übelkeit und Erbrechen**	**Dyspnoe**	**Schlaflosigkeit**	**Appetit-losigkeit**	**Obstipation**	**Diarrhö**
	(N = 122)	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**
Monat 2								
n	97	97	97	97	97	97	97	97
Verbesserung, n (%)	46 (47,4)	47 (48,5)	23 (23,7)	26 (26,8)	30 (30,9)	22 (22,7)	17 (17,5)	16 (16,5)
Keine Veränderung, n (%)	22 (22,7)	29 (29,9)	63 (64,9)	47 (48,5)	50 (51,5)	55 (56,7)	71 (73,2)	59 (60,8)
Verschlechterung, n (%)	29 (29,9)	21 (21,6)	11 (11,3)	24 (24,7)	17 (17,5)	20 (20,6)	9 (9,3)	22 (22,7)
Missing[a]	25	25	25	25	25	25	25	25
Monat 3								
n	84	84	84	84	84	84	84	84
Verbesserung, n (%)	43 (51,2)	45 (53,6)	20 (23,8)	22 (26,2)	30 (35,7)	18 (21,4)	22 (26,2)	16 (19,0)
Keine Veränderung, n (%)	18 (21,4)	28 (33,3)	54 (64,3)	54 (64,3)	39 (46,4)	49 (58,3)	56 (66,7)	52 (61,9)
Verschlechterung, n (%)	23 (27,4)	11 (13,1)	10 (11,9)	8 (9,5)	15 (17,9)	17 (20,2)	6 (7,1)	16 (19,0)
Missing[a]	38	38	38	38	38	38	38	38

Studie								
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)								
EORTC QLQ-C30								
Zeitpunkt	**Fatigue**	**Schmerz**	**Übelkeit und Erbrechen**	**Dyspnoe**	**Schlaflosigkeit**	**Appetit-losigkeit**	**Obstipation**	**Diarrhö**
	(N = 122)	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**
Monat 4								
n	78	78	78	78	78	78	78	78
Verbesserung, n (%)	37 (47,4)	46 (59,0)	22 (28,2)	20 (25,6)	27 (34,6)	18 (23,1)	17 (21,8)	16 (20,5)
Keine Veränderung, n (%)	26 (33,3)	19 (24,4)	43 (55,1)	47 (60,3)	40 (51,3)	49 (62,8)	57 (73,1)	50 (64,1)
Verschlechterung, n (%)	15 (19,2)	13 (16,7)	13 (16,7)	11 (14,1)	11 (14,1)	11 (14,1)	4 (5,1)	12 (15,4)
Missing[a]	44	44	44	44	44	44	44	44
Monat 5								
n	76	76	76	76	76	76	76	76
Verbesserung, n (%)	47 (61,8)	42 (55,3)	22 (28,9)	27 (35,5)	26 (34,2)	22 (28,9)	16 (21,1)	18 (23,7)
Keine Veränderung, n (%)	19 (25,0)	23 (30,3)	48 (63,2)	41 (53,9)	45 (59,2)	45 (59,2)	56 (73,7)	45 (59,2)
Verschlechterung, n (%)	10 (13,2)	11 (14,5)	6 (7,9)	8 (10,5)	5 (6,6)	9 (11,8)	4 (5,3)	13 (17,1)
Missing[a]	46	46	46	46	46	46	46	46

Studie								
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)								
EORTC QLQ-C30								
Zeitpunkt	**Fatigue**	**Schmerz**	**Übelkeit und Erbrechen**	**Dyspnoe**	**Schlaflosigkeit**	**Appetit-losigkeit**	**Obstipation**	**Diarrhö**
	(N = 122)	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**
Monat 6								
n	75	75	75	75	75	75	75	75
Verbesserung, n (%)	47 (62,7)	41 (54,7)	20 (26,7)	23 (30,7)	28 (37,3)	22 (29,3)	17 (22,7)	18 (24,0)
Keine Veränderung, n (%)	18 (24,0)	23 (30,7)	47 (62,7)	43 (57,3)	41 (54,7)	41 (54,7)	54 (72,0)	45 (60,0)
Verschlechterung, n (%)	10 (13,3)	11 (14,7)	8 (10,7)	9 (12,0)	6 (8,0)	12 (16,0)	4 (5,3)	12 (16,0)
Missing[a]	47	47	47	47	47	47	47	47
Monat 9								
n	58	58	58	58	58	58	58	58
Verbesserung, n (%)	39 (67,2)	36 (62,1)	15 (25,9)	17 (29,3)	24 (41,4)	18 (31,0)	11 (19,0)	13 (22,4)
Keine Veränderung, n (%)	16 (27,6)	16 (27,6)	37 (63,8)	36 (62,1)	28 (48,3)	34 (58,6)	44 (75,9)	44 (75,9)
Verschlechterung, n (%)	3 (5,2)	6 (10,3)	6 (10,3)	5 (8,6)	6 (10,3)	6 (10,3)	3 (5,2)	1 (1,7)
Missing[a]	64	64	64	64	64	64	64	64

Studie								
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)								
EORTC QLQ-C30								
Zeitpunkt	**Fatigue**	**Schmerz**	**Übelkeit und Erbrechen**	**Dyspnoe**	**Schlaflosigkeit**	**Appetit-losigkeit**	**Obstipation**	**Diarrhö**
	(N = 122)	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**
Monat 12								
n	54	54	54	54	54	54	54	54
Verbesserung, n (%)	34 (63,0)	33 (61,1)	15 (27,8)	17 (31,5)	20 (37,0)	17 (31,5)	13 (24,1)	16 (29,6)
Keine Veränderung, n (%)	12 (22,2)	14 (25,9)	32 (59,3)	34 (63,0)	27 (50,0)	32 (59,3)	40 (74,1)	33 (61,1)
Verschlechterung, n (%)	8 (14,8)	7 (13,0)	7 (13,0)	3 (5,6)	7 (13,0)	5 (9,3)	1 (1,9)	5 (9,3)
Missing[a]	68	68	68	68	68	68	68	68
Monat 15								
n	31	31	31	31	31	31	31	31
Verbesserung, n (%)	17 (54,8)	21 (67,7)	6 (19,4)	11 (35,5)	13 (41,9)	8 (25,8)	7 (22,6)	10 (32,3)
Keine Veränderung, n (%)	10 (32,3)	7 (22,6)	22 (71,0)	16 (51,6)	13 (41,9)	18 (58,1)	22 (71,0)	20 (64,5)
Verschlechterung, n (%)	4 (12,9)	3 (9,7)	3 (9,7)	4 (12,9)	5 (16,1)	5 (16,1)	2 (6,5)	1 (3,2)
Missing[a]	91	91	91	91	91	91	91	91

Studie								
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)								
EORTC QLQ-C30								
Zeitpunkt	**Fatigue**	**Schmerz**	**Übelkeit und Erbrechen**	**Dyspnoe**	**Schlaflosigkeit**	**Appetit-losigkeit**	**Obstipation**	**Diarrhö**
	(N = 122)	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**
Monat 18								
n	25	25	25	25	25	25	25	25
Verbesserung, n (%)	19 (76,0)	17 (68,0)	6 (24,0)	10 (40,0)	11 (44,0)	9 (36,0)	6 (24,0)	6 (24,0)
Keine Veränderung, n (%)	4 (16,0)	3 (12,0)	13 (52,0)	14 (56,0)	8 (32,0)	10 (40,0)	16 (64,0)	15 (60,0)
Verschlechterung, n (%)	2 (8,0)	5 (20,0)	6 (24,0)	1 (4,0)	6 (24,0)	6 (24,0)	3 (12,0)	4 (16,0)
Missing[a]	97	97	97	97	97	97	97	97
Monat 21								
n	26	26	26	26	26	26	26	26
Verbesserung, n (%)	14 (53,8)	15 (57,7)	5 (19,2)	9 (34,6)	12 (46,2)	7 (26,9)	8 (30,8)	5 (19,2)
Keine Veränderung, n (%)	8 (30,8)	6 (23,1)	15 (57,7)	13 (50,0)	10 (38,5)	16 (61,5)	17 (65,4)	17 (65,4)
Verschlechterung, n (%)	4 (15,4)	5 (19,2)	6 (23,1)	4 (15,4)	4 (15,4)	3 (11,5)	1 (3,8)	4 (15,4)
Missing[a]	96	96	96	96	96	96	96	96

Studie								
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)								
EORTC QLQ-C30								
Zeitpunkt	**Fatigue**	**Schmerz**	**Übelkeit und Erbrechen**	**Dyspnoe**	**Schlaflosigkeit**	**Appetit-losigkeit**	**Obstipation**	**Diarrhö**
	(N = 122)	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**
Monat 24								
n	13	13	13	13	13	13	13	13
Verbesserung, n (%)	7 (53,8)	10 (76,9)	2 (15,4)	2 (15,4)	4 (30,8)	3 (23,1)	2 (15,4)	6 (46,2)
Keine Veränderung, n (%)	4 (30,8)	1 (7,7)	8 (61,5)	11 (84,6)	6 (46,2)	8 (61,5)	10 (76,9)	5 (38,5)
Verschlechterung, n (%)	2 (15,4)	2 (15,4)	3 (23,1)	0	3 (23,1)	2 (15,4)	1 (7,7)	2 (15,4)
Missing[a]	109	109	109	109	109	109	109	109
Monat 30								
n	1	1	1	1	1	1	1	1
Verbesserung, n (%)	1 (100,0)	1 (100,0)	0	0	0	0	0	0
Keine Veränderung, n (%)	0	0	1 (100,0)	1 (100,0)	0	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)
Verschlechterung, n (%)	0	0	0	0	1 (100,0)	0	0	0
Missing[a]	121	121	121	121	121	121	121	121

Studie								
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)								
EORTC QLQ-C30								
Zeitpunkt	**Fatigue**	**Schmerz**	**Übelkeit und Erbrechen**	**Dyspnoe**	**Schlaflosigkeit**	**Appetit-losigkeit**	**Obstipation**	**Diarrhö**
	(N = 122)	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**
Krankheitsprogression (PD)								
n	29	29	29	29	29	29	29	29
Verbesserung, n (%)	16 (55,2)	14 (48,3)	7 (24,1)	9 (31,0)	8 (27,6)	7 (24,1)	6 (20,7)	8 (27,6)
Keine Veränderung, n (%)	4 (13,8)	10 (34,5)	13 (44,8)	13 (44,8)	17 (58,6)	13 (44,8)	18 (62,1)	17 (58,6)
Verschlechterung, n (%)	9 (31,0)	5 (17,2)	9 (31,0)	7 (24,1)	4 (13,8)	9 (31,0)	5 (17,2)	4 (13,8)
Missing[a]	93	93	93	93	93	93	93	93
Komplettes Ansprechen (CR)								
n	1	1	1	1	1	1	1	1
Verbesserung, n (%)	0	1 (100,0)	0	0	1 (100,0)	0	0	0
Keine Veränderung, n (%)	0	0	1 (100,0)	1 (100,0)	0	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)
Verschlechterung, n (%)	1 (100,0)	0	0	0	0	0	0	0
Missing[a]	121	121	121	121	121	121	121	121

Studie								
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)								
EORTC QLQ-C30								
Zeitpunkt	**Fatigue**	**Schmerz**	**Übelkeit und Erbrechen**	**Dyspnoe**	**Schlaflosigkeit**	**Appetit-losigkeit**	**Obstipation**	**Diarrhö**
	(N = 122)	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**
Studienende								
n	9	9	9	9	9	9	9	9
Verbesserung, n (%)	5 (55,6)	2 (22,2)	2 (22,2)	1 (11,1)	3 (33,3)	4 (44,4)	3 (33,3)	2 (22,2)
Keine Veränderung, n (%)	4 (44,4)	4 (44,4)	6 (66,7)	6 (66,7)	3 (33,3)	4 (44,4)	6 (66,7)	7 (77,8)
Verschlechterung, n (%)	0	3 (33,3)	1 (11,1)	2 (22,2)	3 (33,3)	1 (11,1)	0	0
Missing[a]	113	113	113	113	113	113	113	113

a: Nicht weiter spezifiziert

Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; MID: Minimal Important Difference; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit auswertbaren Fragebögen; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease)

Tabelle 4-74: Ergebnisse für **Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen von EORTC QLQ-MY20** für die **Studie KarMMa:** Responderanalyse (MID 10 Punkte)

Studie		
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)		
EORTC QLQ-MY20		
Zeitpunkt	**Krankheitssymptome**	**Nebenwirkungen**
	(N = 122)	**(N = 122)**
Tag 1 (Tag der Ide-Cel Infusion)		
n	110	110
Verbesserung, n (%)	27 (24,5)	9 (8,2)
Keine Veränderung, n (%)	61 (55,5)	75 (68,2)
Verschlechterung, n (%)	22 (20,0)	26 (23,6)
Missing[a]	12	12
Monat 1		
n	107	107
Verbesserung, n (%)	54 (50,5)	21 (19,6)
Keine Veränderung, n (%)	40 (37,4)	71 (66,4)
Verschlechterung, n (%)	13 (12,1)	15 (14,0)
Missing[a]	15	15
Monat 2		
n	96	96
Verbesserung, n (%)	42 (43,8)	21 (21,9)
Keine Veränderung, n (%)	39 (40,6)	66 (68,8)
Verschlechterung, n (%)	15 (15,6)	9 (9,4)
Missing[a]	26	26
Monat 3		
n	84	84
Verbesserung, n (%)	41 (48,8)	21 (25,0)
Keine Veränderung, n (%)	34 (40,5)	53 (63,1)
Verschlechterung, n (%)	9 (10,7)	10 (11,9)
Missing[a]	38	38
Monat 4		
n	78	78
Verbesserung, n (%)	40 (51,3)	20 (25,6)
Keine Veränderung, n (%)	31 (39,7)	48 (61,5)
Verschlechterung, n (%)	7 (9,0)	10 (12,8)
Missing[a]	44	44

Studie		
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)		
EORTC QLQ-MY20		
Zeitpunkt	**Krankheitssymptome**	**Nebenwirkungen**
	(N = 122)	**(N = 122)**
Monat 5		
n	75	75
Verbesserung, n (%)	35 (46,7)	18 (24,0)
Keine Veränderung, n (%)	34 (45,3)	56 (74,7)
Verschlechterung, n (%)	6 (8,0)	1 (1,3)
Missing[a]	47	47
Monat 6		
n	74	74
Verbesserung, n (%)	36 (48,6)	19 (25,7)
Keine Veränderung, n (%)	31 (41,9)	52 (70,3)
Verschlechterung, n (%)	7 (9,5)	3 (4,1)
Missing[a]	48	48
Monat 9		
n	57	57
Verbesserung, n (%)	33 (57,9)	17 (29,8)
Keine Veränderung, n (%)	20 (35,1)	39 (68,4)
Verschlechterung, n (%)	4 (7,0)	1 (1,8)
Missing[a]	65	65
Monat 12		
n	54	54
Verbesserung, n (%)	32 (59,3)	17 (31,5)
Keine Veränderung, n (%)	16 (29,6)	33 (61,1)
Verschlechterung, n (%)	6 (11,1)	4 (7,4)
Missing[a]	68	68
Monat 15		
n	31	31
Verbesserung, n (%)	20 (64,5)	8 (25,8)
Keine Veränderung, n (%)	6 (19,4)	21 (67,7)
Verschlechterung, n (%)	5 (16,1)	2 (6,5)
Missing[a]	91	91

Studie		
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)		
EORTC QLQ-MY20		
Zeitpunkt	**Krankheitssymptome**	**Nebenwirkungen**
	(N = 122)	**(N = 122)**
Monat 18		
n	25	25
Verbesserung, n (%)	11 (44,0)	5 (20,0)
Keine Veränderung, n (%)	11 (44,0)	17 (68,0)
Verschlechterung, n (%)	3 (12,0)	3 (12,0)
Missing[a]	97	97
Monat 21		
n	26	26
Verbesserung, n (%)	10 (38,5)	5 (19,2)
Keine Veränderung, n (%)	12 (46,2)	19 (73,1)
Verschlechterung, n (%)	4 (15,4)	2 (7,7)
Missing[a]	96	96
Monat 24		
n	13	13
Verbesserung, n (%)	9 (69,2)	2 (15,4)
Keine Veränderung, n (%)	3 (23,1)	10 (76,9)
Verschlechterung, n (%)	1 (7,7)	1 (7,7)
Missing[a]	109	109
Monat 30		
n	1	1
Verbesserung, n (%)	0	1 (100,0)
Keine Veränderung, n (%)	0	0
Verschlechterung, n (%)	1 (100,0)	0
Missing[a]	121	121
Krankheitsprogression (PD)		
N	29	29
Verbesserung, n (%)	16 (55,2)	7 (24,1)
Keine Veränderung, n (%)	7 (24,1)	16 (55,2)
Verschlechterung, n (%)	6 (20,7)	6 (20,7)
Missing[a]	93	93

Studie		
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)		
EORTC QLQ-MY20		
Zeitpunkt	**Krankheitssymptome**	**Nebenwirkungen**
	(N = 122)	**(N = 122)**
Komplettes Ansprechen (CR)		
n	1	1
Verbesserung, n (%)	1 (100,0)	0
Keine Veränderung, n (%)	0	1 (100,0)
Verschlechterung, n (%)	0	0
Missing[a]	121	121
Studienende		
n	9	9
Verbesserung, n (%)	2 (22,2)	0
Keine Veränderung, n (%)	4 (44,4)	8 (88,9)
Verschlechterung, n (%)	3 (33,3)	1 (11,1)
Missing[a]	113	113

a: Nicht weiter spezifiziert

Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; MID: Minimal Important Difference; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit auswertbaren Fragebögen; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease)

In der PRO Analysepopulation der Studie KarMMa war zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 21.12.2020 die Symptomatik der Patienten, gemessen anhand der Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 über den zeitlichen Verlauf hinweg weitestgehend stabil, basierend auf der Responderanalyse- für eine MID von zehn Punkten. Es zeigten sich nach einer Therapie mit Ide-Cel mehrheitlich Verbesserungen oder eine Stabilisierung der krankheits- bzw. therapieassoziierten Symptomatik. Verschlechterungen der krankheits- bzw. therapieassoziierten Symptomatik der Patienten infolge der Ide-Cel-Therapie zeigten sich lediglich für wenige Patienten. Die überwiegende Mehrheit der Patienten in der PRO Analysepopulation der Studie KarMMa konnten bereits einen Monat nach der Behandlung mit Ide-Cel im Beobachtungszeitraum ihre Symptomatik gegenüber Baseline klinisch relevant verbessern oder stabilisieren (siehe Tabelle 4-73 und Tabelle 4-74). Für die präspezifizierten, für das vorliegende AWG als besonders relevant erachteten Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 Fatigue und Schmerzen, wurden ab Monat 2 beinahe konstant nach der Infusion mit Ide-Cel bei mehr Patienten Verbesserungen gegenüber keinen Veränderungen oder Verschlechterungen beobachtet (siehe Tabelle 4-73). Für die ebenfalls präspezifizierten myelomspezifischen Symptomskalen des EORTC-QLQ-MY20 Krankheitssymptomatik und Nebenwirkungen wurden ab dem ersten Monat der Infusion ebenfalls überwiegend klinisch relevante Verbesserungen oder Stabilisierungen berichtet (siehe Tabelle 4-74).

Für die präspezifizierte Symptomatik Fatigue des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigten nach Monat eins 38,3 % und nach Monat zwei 47,4 % der Patienten in der PRO Analysepopulation der Studie KarMMa eine klinisch relevante Verbesserung. Eine Stabilisierung, d. h. keine Veränderung der Symptomatik Fatigue wurde bei 17,8 % der Patienten nach Monat eins und bei 22,7 % nach Monat zwei nach der Infusion mit Ide-Cel, berichtet (siehe Tabelle 4-73). In der Gesamtschau wird von der Mehrheit der Patienten, ab dem zweiten Monat nach der Infusion, eine relevante Verbesserung oder Stabilisierung anstatt einer Verschlechterung berichtet. Dieser positive Trend setzte sich im zeitlichen Verlauf bis Monat 24 bzw. bis zur PD fort, ist aufgrund der in Tabelle 4-72 dargestellten Rücklaufquoten jedoch nur eingeschränkt interpretierbar.

Für die präspezifizierte Symptomatik Schmerz des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigten nach Monat eins 46,7 % und nach Monat zwei 48,5 % der Patienten in der PRO Analysepopulation der Studie KarMMa eine klinisch relevante Verbesserung. Dieser positive Trend setzte sich im zeitlichen Verlauf nach der Ide-Cel Infusion konstant bis Monat 24 bzw. bis zur PD fort, ist aufgrund der in Tabelle 4-72 dargestellten Rücklaufquoten jedoch nur eingeschränkt interpretierbar.

Für die Symptomatik Übelkeit und Erbrechen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigten nach Monat eins 24,3 % der Patienten und nach Monat zwei 23,7 % der Patienten in der PRO Analysepopulation der Studie KarMMa klinisch relevante Verbesserungen. Dieser positive Trend setzte sich im zeitlichen Verlauf konstant bis Monat 24 fort, ist aufgrund der in Tabelle 4-72 dargestellten Rücklaufquoten jedoch nur eingeschränkt interpretierbar. Zugleich konnte bei 58,9 % der Patienten nach Monat eins und bei 64,9 % der Patienten nach Monat zwei eine Stabilisierung der Symptomatik, auch nach der Infusion mit Ide-Cel, in Hinblick auf Übelkeit und Erbrechen beobachtet werden (siehe Tabelle 4-73).

Für die Symptomatik Dyspnoe des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigten nach Monat eins 25,2 % der Patienten und nach Monat zwei 26,8 % der der Patienten in der PRO Analysepopulation der Studie KarMMa klinisch relevante Verbesserungen. Dieser positive Trend setzte sich im zeitlichen Verlauf konstant bis Monat 24 bzw. bis zur PD fort, ist aufgrund der in Tabelle 4-72 dargestellten Rücklaufquoten jedoch nur eingeschränkt interpretierbar. Zugleich konnte bei 54,2 % der Patienten nach Monat eins und bei 48,5 % der Patienten nach Monat zwei eine Stabilisierung der Symptomatik, auch nach der Infusion mit Ide-Cel, in Hinblick auf Dyspnoe beobachtet werden (siehe Tabelle 4-73).

Für die Symptomatik Schlaflosigkeit des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigten nach Monat eins 31,8 % der Patienten und nach Monat zwei 30,9 % der der Patienten in der PRO Analysepopulation der Studie KarMMa klinisch relevante Verbesserungen. Dieser positive Trend setzte sich im zeitlichen Verlauf konstant bis Monat 24 bzw. bis zur PD fort, ist aufgrund der in Tabelle 4-72 dargestellten Rücklaufquoten jedoch nur eingeschränkt interpretierbar. Zugleich konnte bei 52,3 % der Patienten nach Monat eins und bei 51,5 % der Patienten nach Monat zwei eine Stabilisierung der Symptomatik, auch nach der Infusion mit Ide-Cel, in Hinblick auf Schlaflosigkeit beobachtet werden (siehe Tabelle 4-73).

Für die Symptomatik Appetitlosigkeit des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigten nach Monat eins 20,6 % der Patienten und nach Monat zwei 22,7 % der der Patienten in der

PRO Analysepopulation der Studie KarMMa klinisch relevante Verbesserungen. Dieser positive Trend setzte sich im zeitlichen Verlauf konstant bis Monat 24 fort, ist aufgrund der in Tabelle 4-72 dargestellten Rücklaufquoten jedoch nur eingeschränkt interpretierbar. Zugleich konnte bei 46,7 % der Patienten nach Monat eins und bei 56,7 % der Patienten nach Monat zwei eine Stabilisierung der Symptomatik, auch nach der Infusion mit Ide-Cel, in Hinblick auf Appetitlosigkeit beobachtet werden (siehe Tabelle 4-73).

Für die Symptomatik Obstipation des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigten nach Monat eins 16,8 % der Patienten und nach Monat zwei 17,5 % der der Patienten in der PRO Analysepopulation der Studie KarMMa klinisch relevante Verbesserungen. Dieser positive Trend setzte sich im zeitlichen Verlauf konstant bis Monat 24 bzw. bis zur PD fort, ist aufgrund der in Tabelle 4-72 dargestellten Rücklaufquoten jedoch nur eingeschränkt interpretierbar. Zugleich konnte bei 70,1 % der Patienten nach Monat eins und bei 73,2 % der Patienten nach Monat zwei eine Stabilisierung der Symptomatik, auch nach der Infusion mit Ide-Cel, in Hinblick auf Obstipation beobachtet werden (siehe Tabelle 4-73).

Für die Symptomatik Diarrhö des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigten nach Monat eins 17,8 % der Patienten und nach Monat zwei 16,5 % der der Patienten in der PRO Analysepopulation der Studie KarMMa klinisch relevante Verbesserungen. Zugleich konnte bei 66,4 % der Patienten nach Monat eins und bei 60,8 % der Patienten nach Monat zwei eine Stabilisierung der Symptomatik in Hinblick auf Diarrhö beobachtet werden (siehe Tabelle 4-73).

Für die präspezifizierte Symptomatik myelomspezifischer Krankheitssymptome des Fragebogens EORTC QLQ-MY20 zeigten sich nach Monat eins 50,5 % der Patienten und nach Monat zwei 43,8 % der Patienten in der PRO Analysepopulation der Studie KarMMa klinisch relevante Verbesserungen. Dieser positive Trend setzte sich im zeitlichen Verlauf konstant bis Monat 24 bzw. bis zur PD fort, ist aufgrund der in Tabelle 4-72 dargestellten Rücklaufquoten jedoch nur eingeschränkt interpretierbar. Zugleich konnte bei 37,4 % der Patienten nach Monat eins und bei 40,6 % der Patienten nach Monat zwei eine Stabilisierung der Symptomatik, auch nach der Infusion mit Ide-Cel, in Hinblick auf Krankheitssymptome beobachtet werden (siehe Tabelle 4-74).

Für die präspezifizierte Symptomatik Nebenwirkungen des Fragebogens EORTC QLQ-MY20 zeigten nach Monat eins 19,6 % der Patienten und nach Monat zwei 21,9 % der der Patienten in der PRO Analysepopulation der Studie KarMMa klinisch relevante Verbesserungen. Dieser positive Trend setzte sich im zeitlichen Verlauf konstant bis Monat 24 bzw. bis zur PD fort, ist aufgrund der in Tabelle 4-72 dargestellten Rücklaufquoten jedoch nur eingeschränkt interpretierbar. Zugleich konnte bei 66,4 % der Patienten nach Monat eins und bei 68,8 % der Patienten nach Monat zwei eine Stabilisierung der Symptomatik, auch nach der Infusion mit Ide-Cel, in Hinblick auf Nebenwirkungen beobachtet werden (siehe Tabelle 4-74).

Die Responderanalysen für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und -MY20 mit einer MID von zehn Punkten sind nachfolgend in Abbildung 17 bis Abbildung 26 dargestellt.

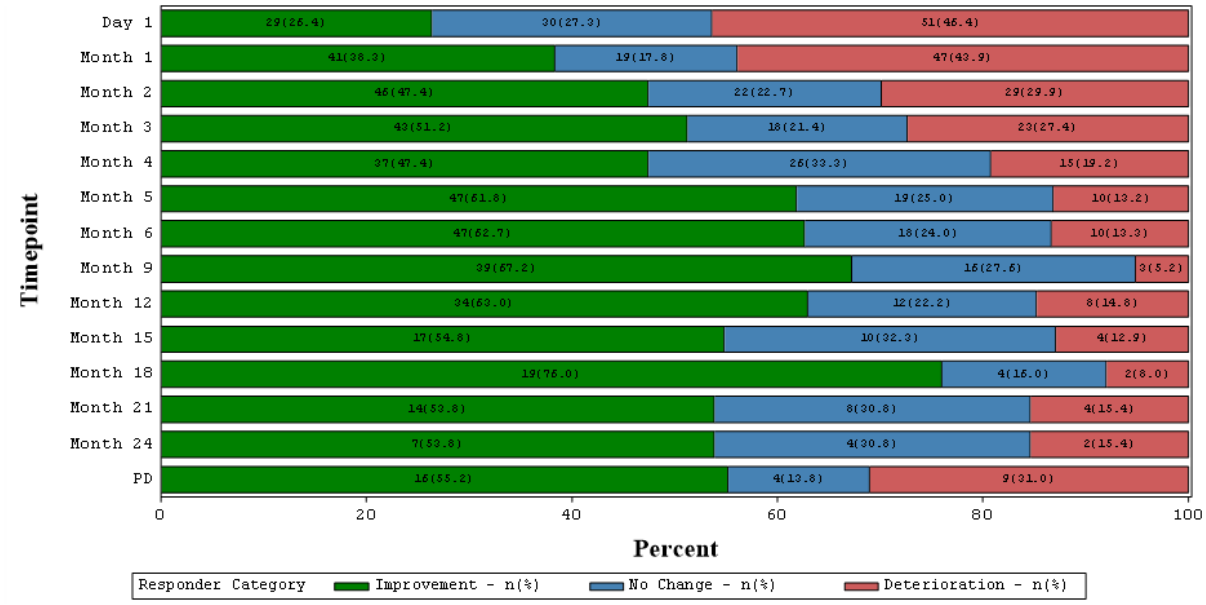


Abbildung 17: Responderanalyse mit der **Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30** (MID 10 Punkte) für die PRO Analysepopulation der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; MID: Minimal Important Difference; n: Anzahl Patienten; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PRO: Patient-Reported Outcome

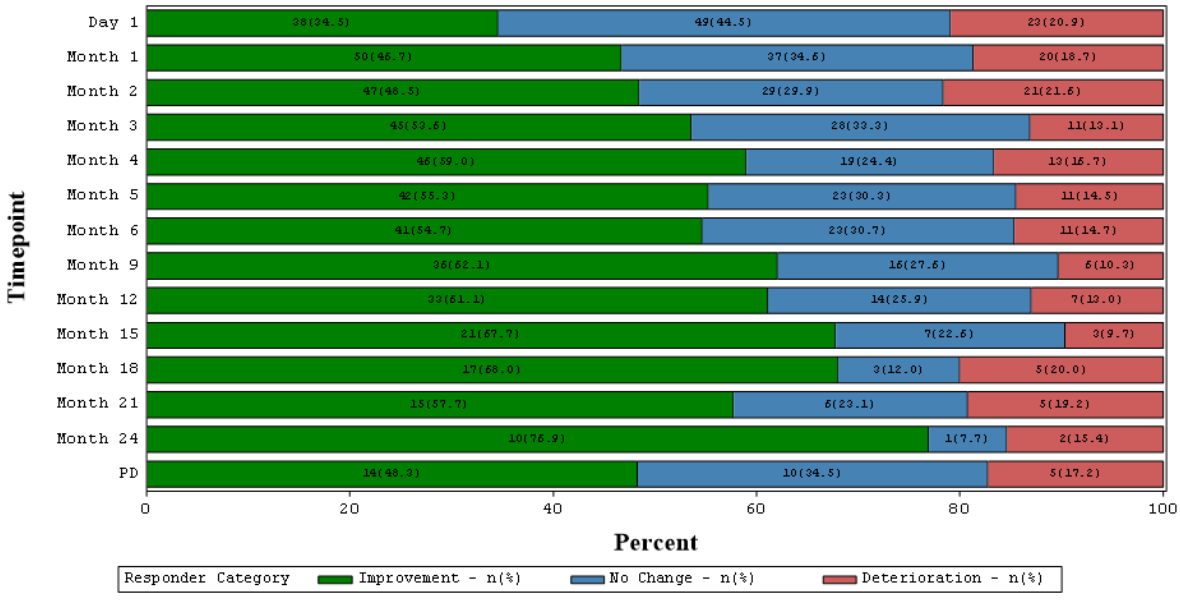


Abbildung 18: Responderanalyse der **Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30** (MID 10 Punkte) für die PRO Analysepopulation der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; MID: Minimal Important Difference; n: Anzahl Patienten; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PRO: Patient-Reported Outcome

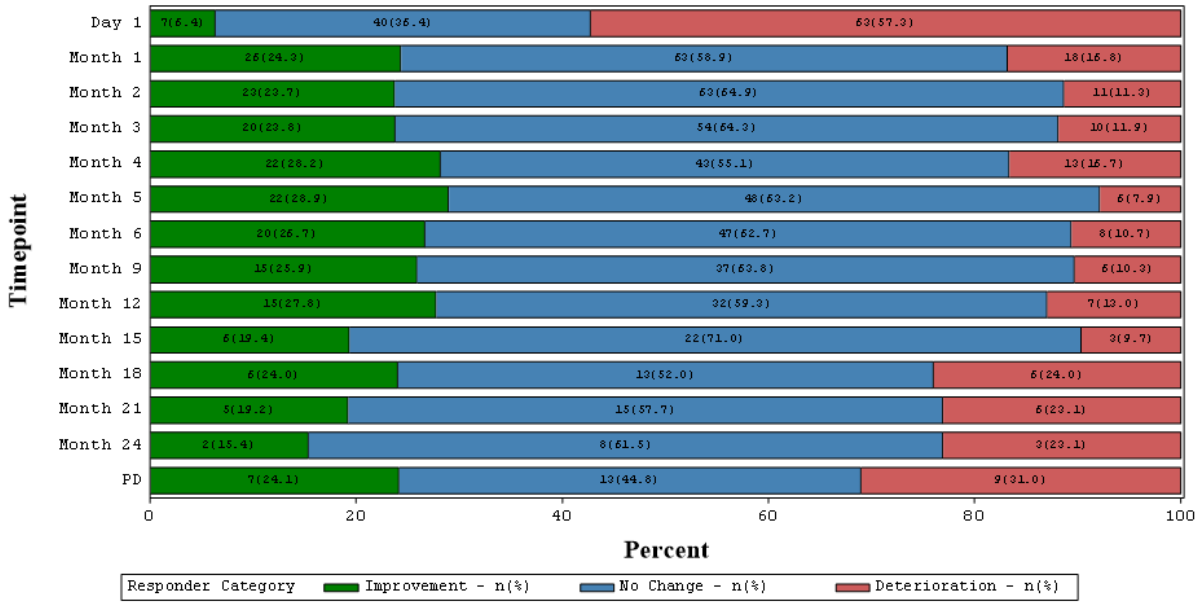


Abbildung 19: Responderanalyse der **Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30** (MID 10 Punkte) für die PRO Analysepopulation der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; MID: Minimal Important Difference; n: Anzahl Patienten; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PRO: Patient-Reported Outcome

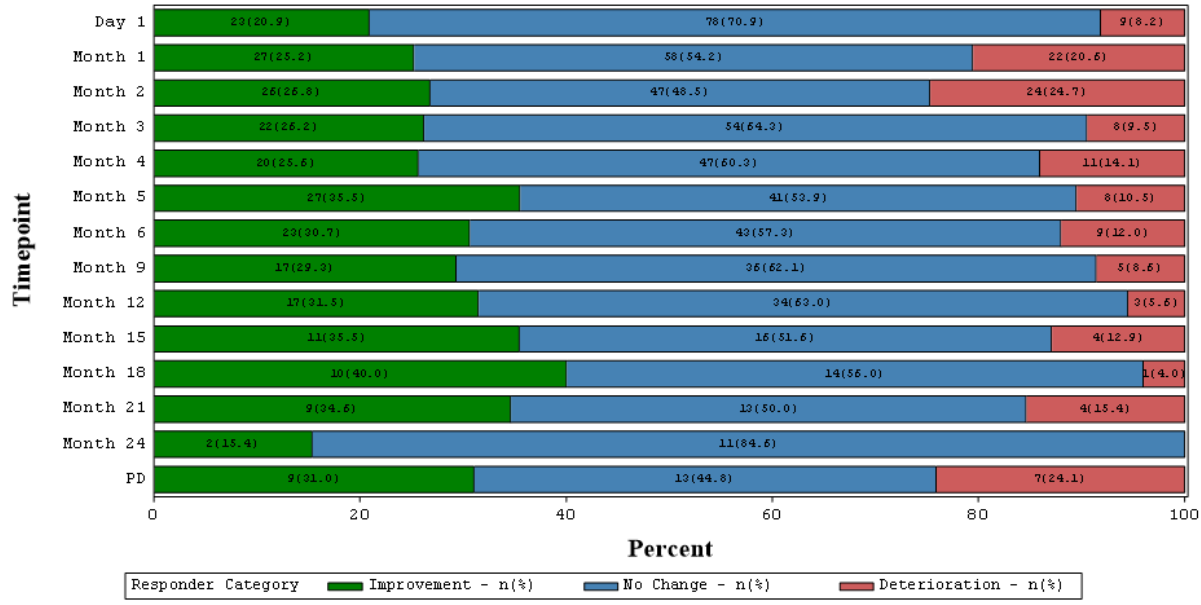


Abbildung 20: Responderanalyse der **Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30** (MID 10 Punkte) für die PRO Analysepopulation der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; MID: Minimal Important Difference; n: Anzahl Patienten; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PRO: Patient-Reported Outcome

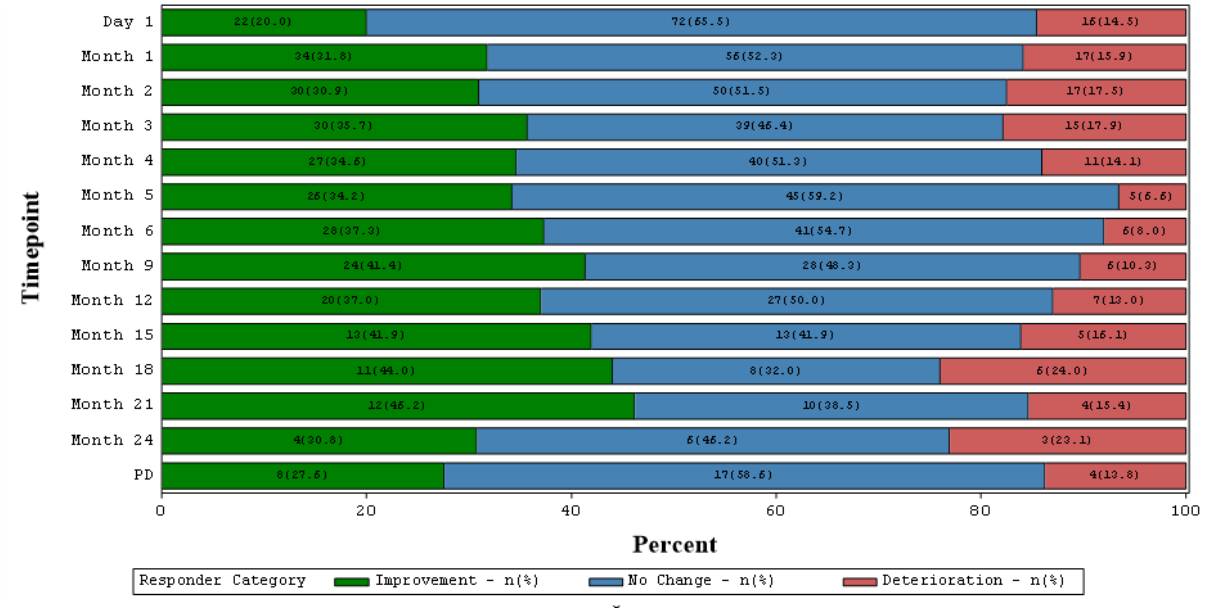


Abbildung 21: Responderanalyse der **Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30** (MID 10 Punkte) für die PRO Analysepopulation der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; MID: Minimal Important Difference; n: Anzahl Patienten; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PRO: Patient-Reported Outcome

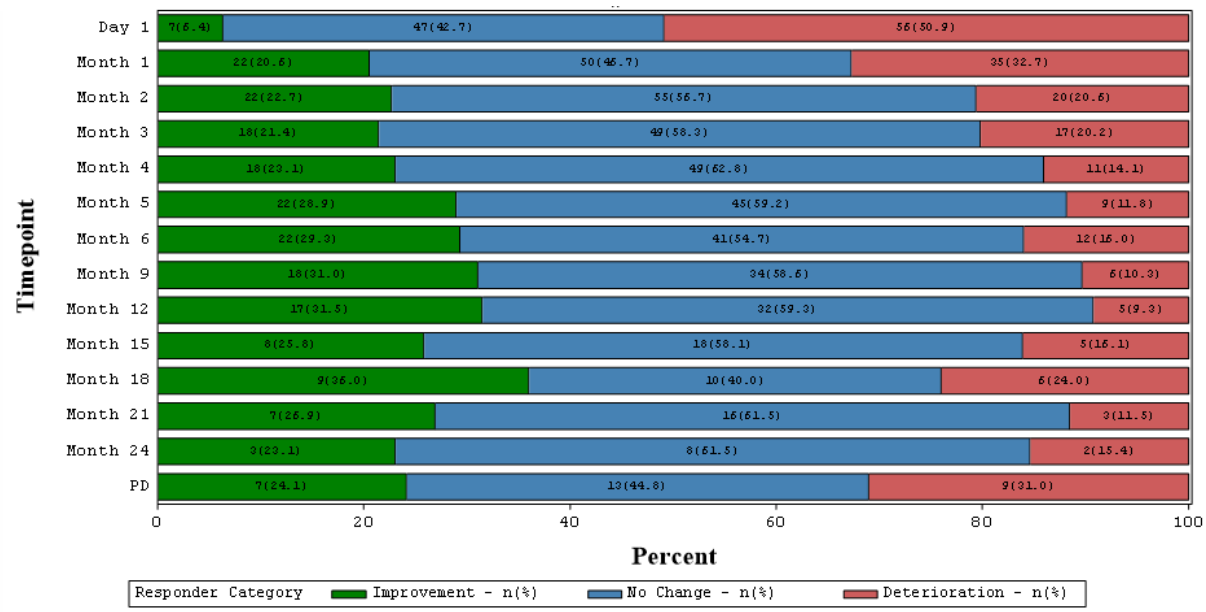


Abbildung 22: Responderanalyse der **Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30** (MID 10 Punkte) für die PRO Analysepopulation der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; MID: Minimal Important Difference; n: Anzahl Patienten; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PRO: Patient-Reported Outcome

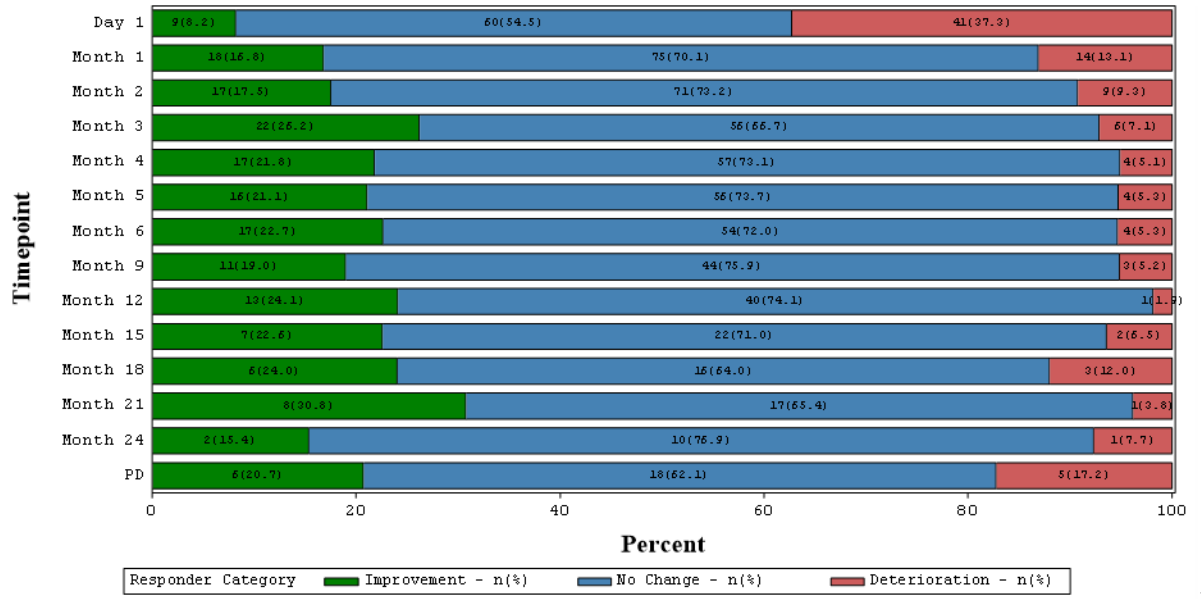


Abbildung 23: Responderanalyse der **Symptomskala Obstipation des EORTC QLQ-C30** (MID 10 Punkte) für die PRO Analysepopulation der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; MID: Minimal Important Difference; n: Anzahl Patienten; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PRO: Patient-Reported Outcome

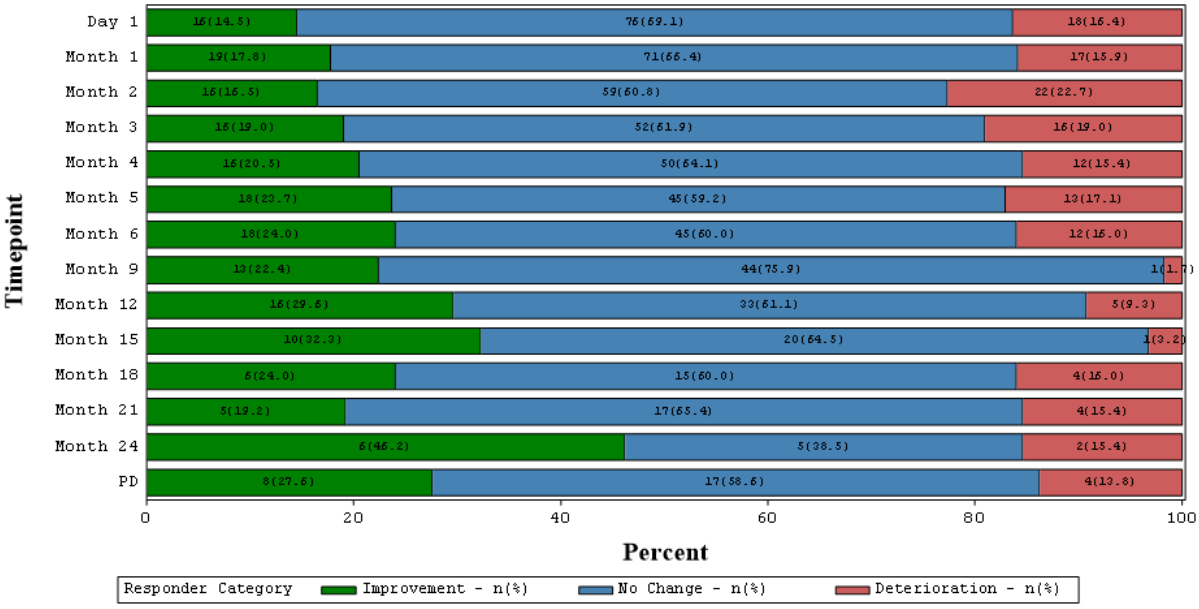


Abbildung 24: Responderanalyse der **Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30** (MID 10 Punkte) für die PRO Analysepopulation der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; MID: Minimal Important Difference; n: Anzahl Patienten; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PRO: Patient-Reported Outcome

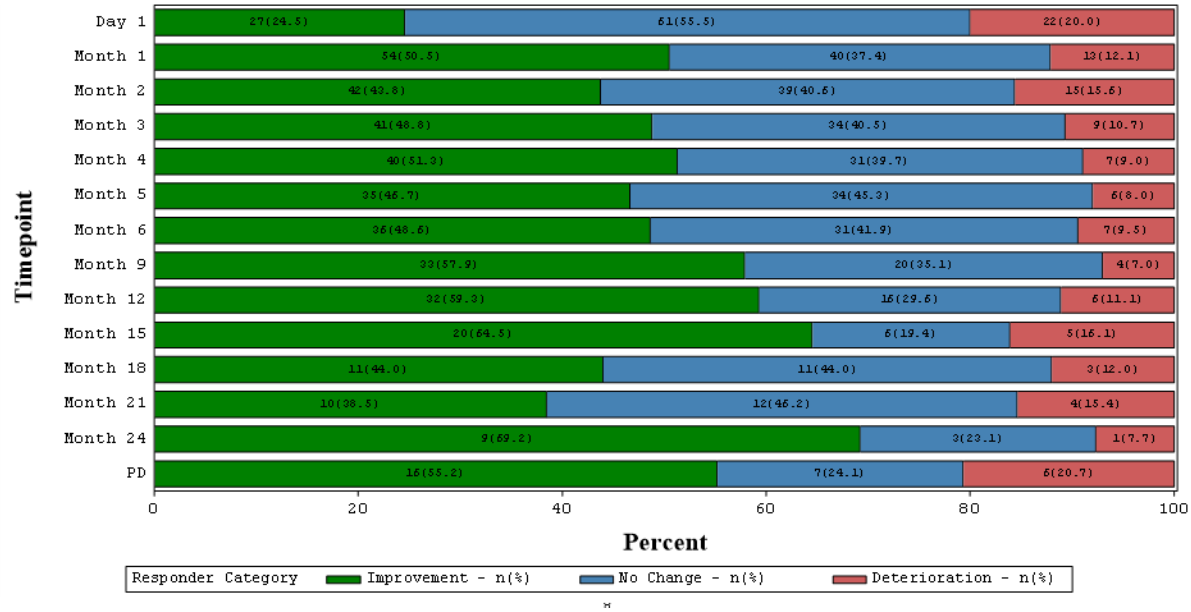


Abbildung 25: Responderanalyse der **Symptomskala Krankheitssymptome des EORTC QLQ-MY20** (MID 10 Punkte) für die PRO Analysepopulation der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)

Abkürzungen: EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; MID: Minimal Important Difference; n: Anzahl Patienten; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PRO: Patient-Reported Outcome

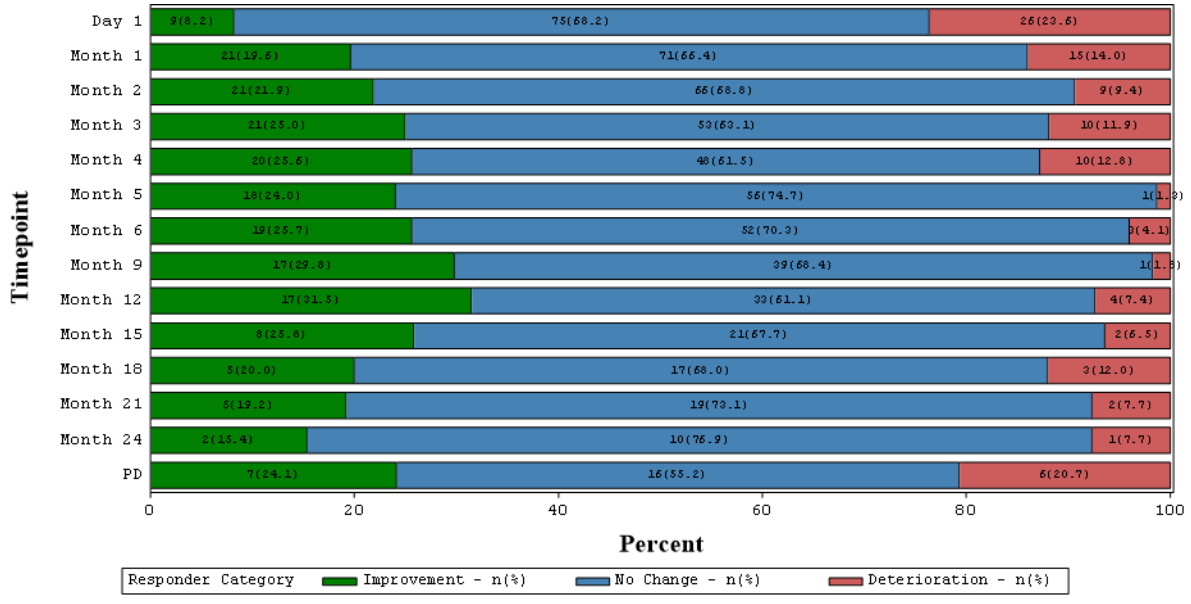


Abbildung 26: Responderanalyse der **Symptomskala Nebenwirkungen des EORTC QLQ-MY20** (MID 10 Punkte) für die PRO Analysepopulation der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)

Abkürzungen: EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; MID: Minimal Important Difference; n: Anzahl Patienten; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PRO: Patient-Reported Outcome

Ergänzende Analyse: Mittlere Veränderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline

Die Verlaufskurven für die mittlere Veränderung der Scorewerte gegenüber Baseline sind nachfolgend für alle oben benannten Symptomskalen in Abbildung 27 bis Abbildung 36 dargestellt. Im zeitlichen Verlauf nahm die mittlere Symptomlast insbesondere für die präspezifizierten und zulassungsrelevanten Symptome Fatigue und Schmerz sowie Dyspnoe, Schlaflosigkeit, myelomspezifische Krankheitssymptome nach Monat 1 nach der Infusion mit Ide-Cel ab. Für die mit der Behandlung assoziierten Symptome Übelkeit und Erbrechen sowie die Symptome Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhö und die Symptomskala Nebenwirkungen waren die mittleren Änderungen der Symptomscores im zeitlichen Verlauf in der Regel weitestgehend stabil, d. h. ohne Veränderung zu Baseline. Dies deutet auf eine Verbesserung der Symptomatik nach der Infusion von Ide-Cel in den fünf Domänen Fatigue, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Krankheitssymptome hin während sie für andere Domänen, wie z. B. Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhö und Nebenwirkungen, weitestgehend stabil, d. h. Veränderung zu Baseline, blieb bzw. durch die Behandlung mit Ide-Cel wenig beeinträchtigt wurde.

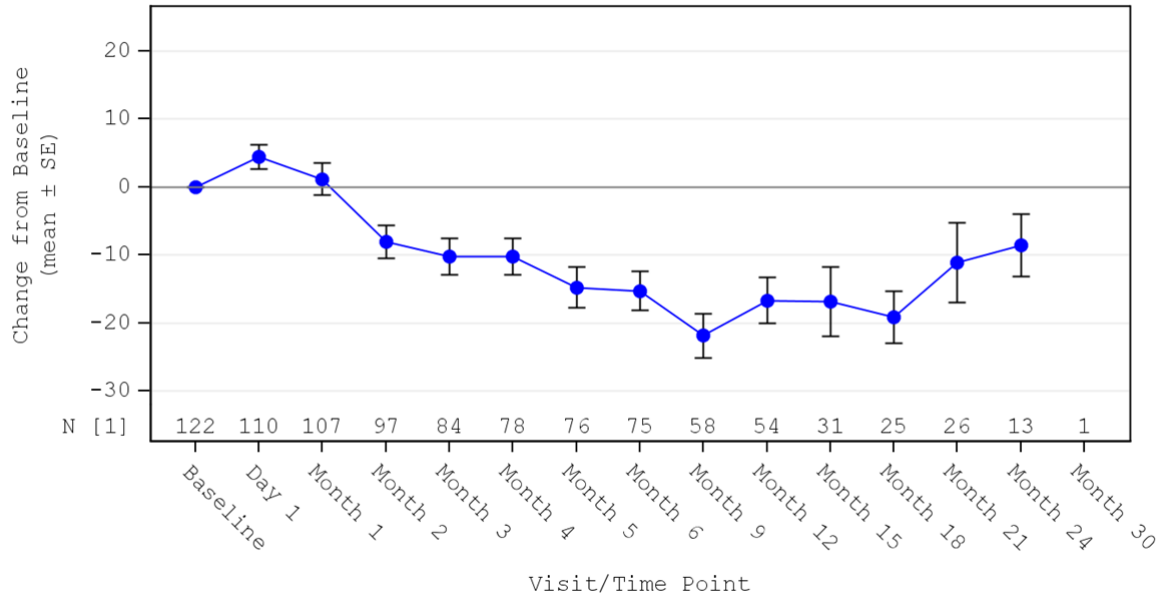


Abbildung 27: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline für die **Symptomskala Fatigue des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für die **PRO Analysepopulation der Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; N: Anzahl Patienten mit auswertbaren Fragebögen; SE: Standardfehler (Standard Error); PRO: Patient-Reported Outcome

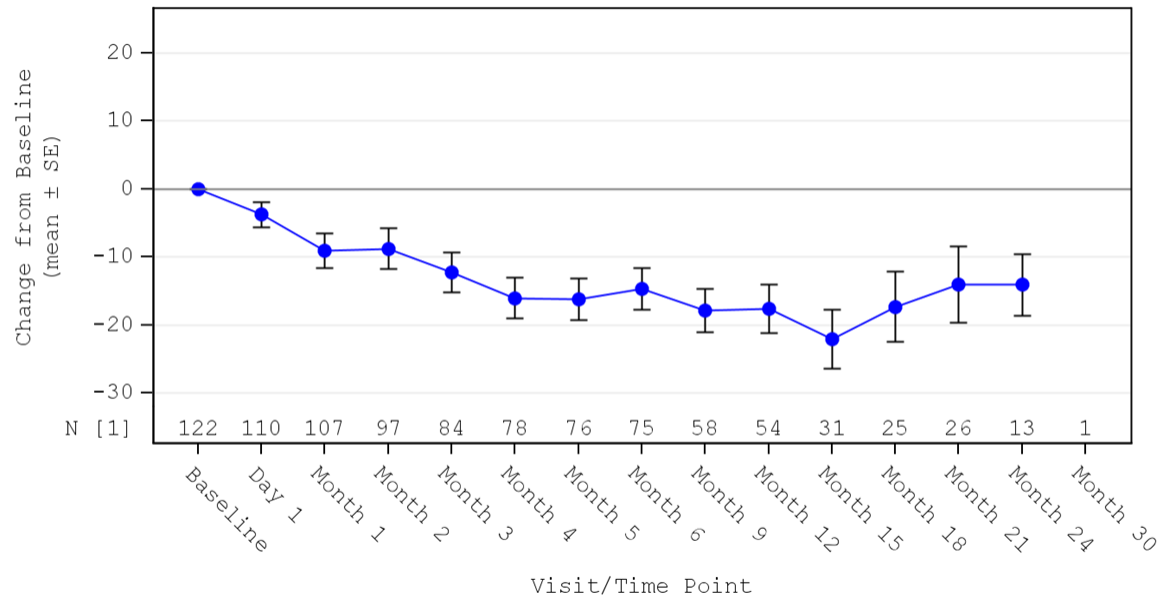


Abbildung 28: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline für die **Symptomskala Schmerz des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für die **PRO Analysepopulation Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; N: Anzahl Patienten mit auswertbaren Fragebögen; SE: Standardfehler (Standard Error); PRO: Patient-Reported Outcome

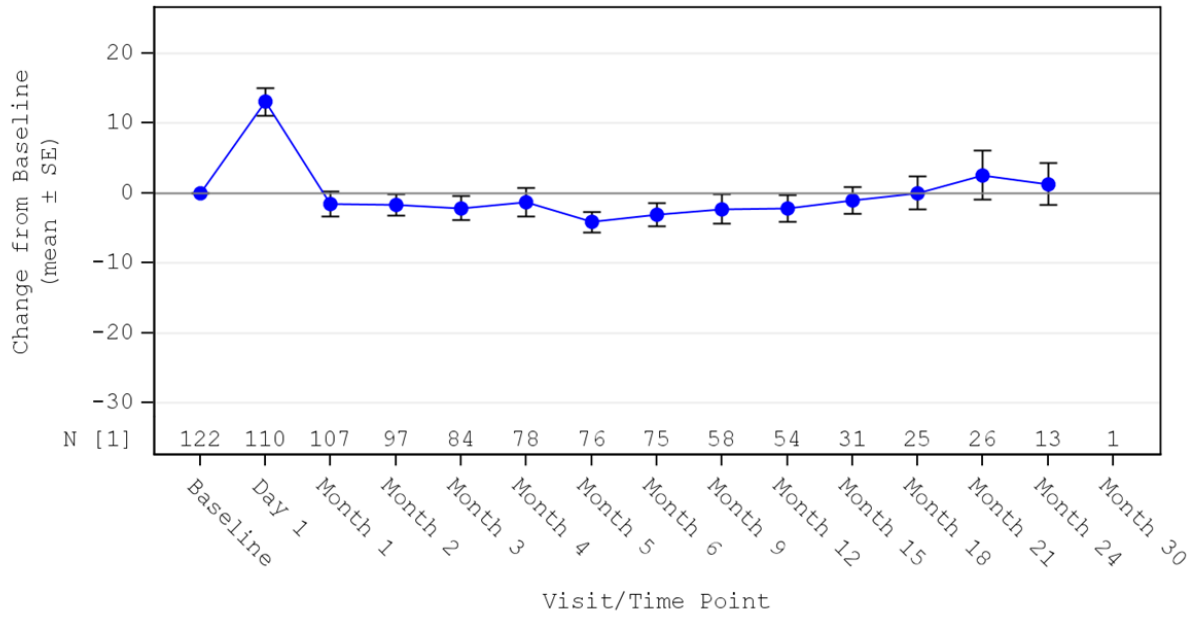


Abbildung 29: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline für die **Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für die **PRO Analysepopulation Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; N: Anzahl Patienten mit auswertbaren Fragebögen; SE: Standardfehler (Standard Error); PRO: Patient-Reported Outcome

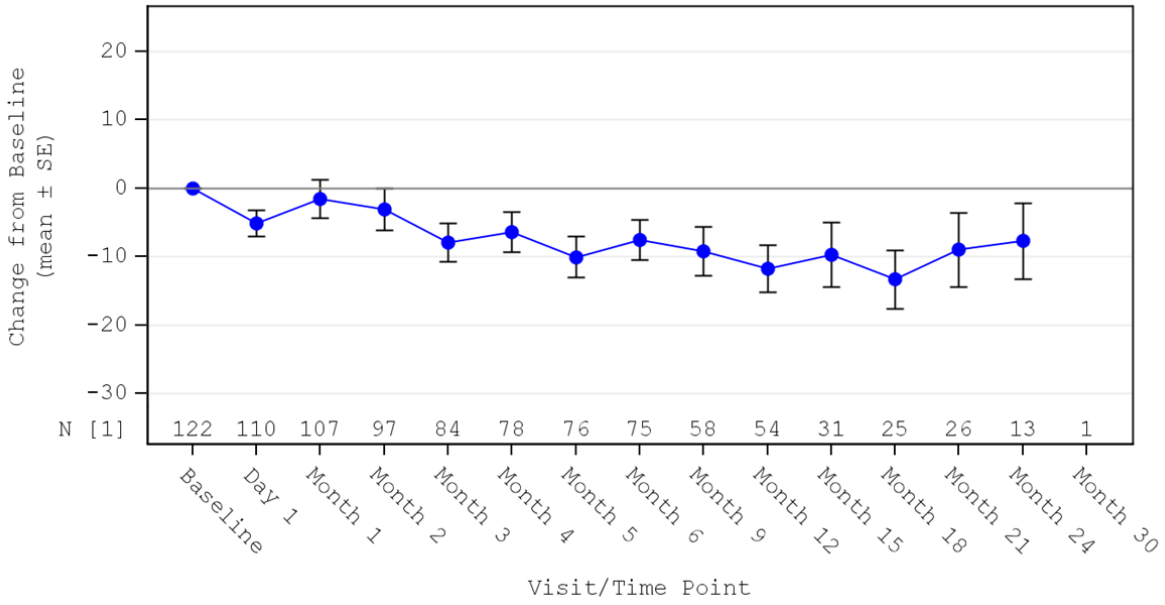


Abbildung 30: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline für die **Symptomskala Dyspnoe des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für die **PRO Analysepopulation Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; N: Anzahl Patienten mit auswertbaren Fragebögen; SE: Standardfehler (Standard Error); PRO: Patient-Reported Outcome

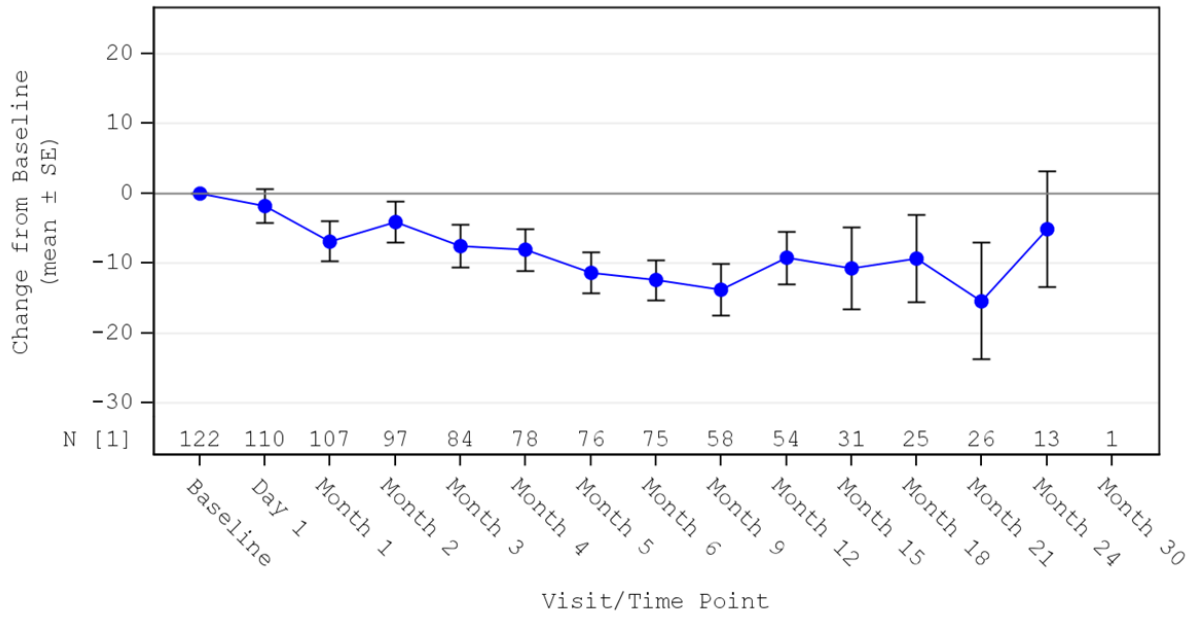


Abbildung 31: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline für die **Symptomskala Schlaflosigkeit des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für die **PRO Analysepopulation Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; N: Anzahl Patienten mit auswertbaren Fragebögen; SE: Standardfehler (Standard Error); PRO: Patient-Reported Outcome

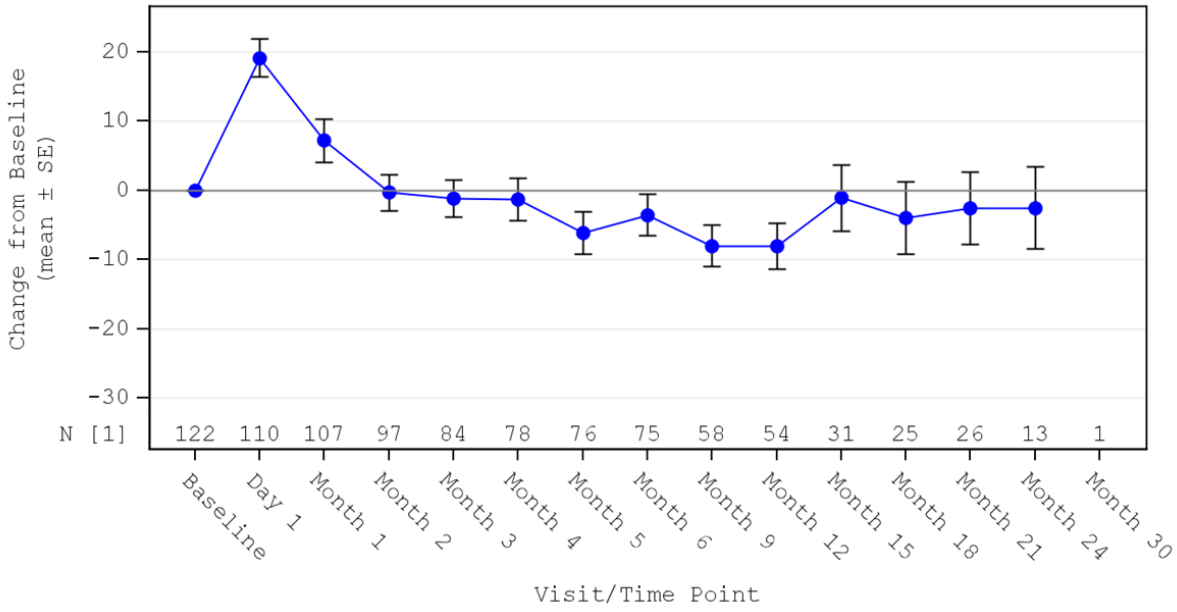


Abbildung 32: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline für die **PRO Analysepopulation Symptomskala Appetitlosigkeit des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für die **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; N: Anzahl Patienten mit auswertbaren Fragebögen; SE: Standardfehler (Standard Error); PRO: Patient-Reported Outcome

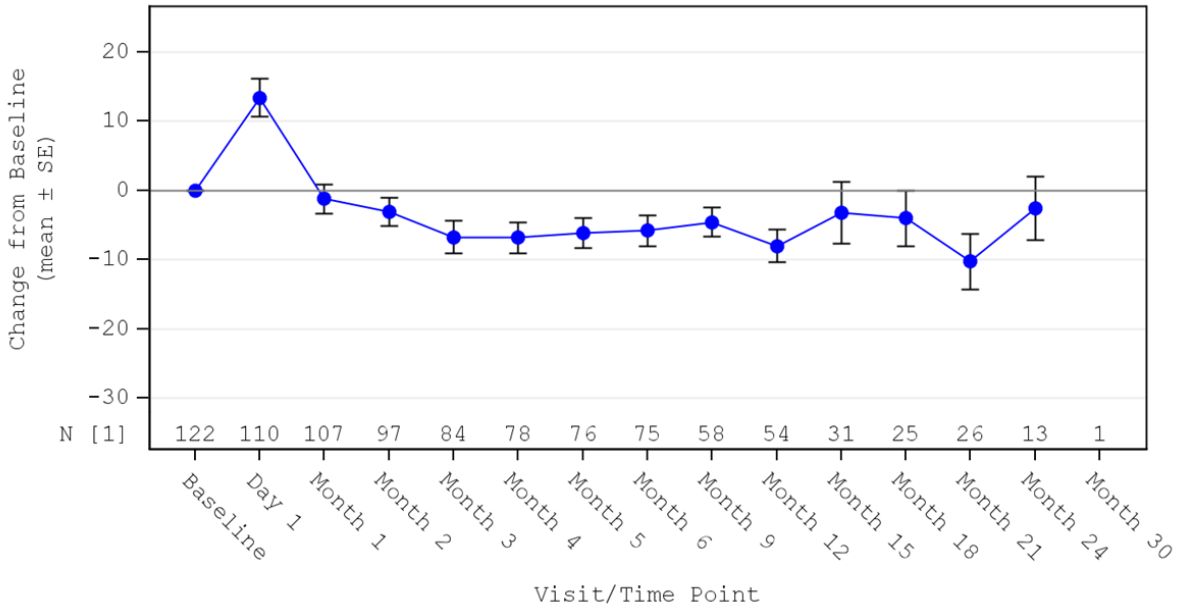


Abbildung 33: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline für die **PRO Analysepopulation Symptomskala Obstipation des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für die **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; N: Anzahl Patienten mit auswertbaren Fragebögen; SE: Standardfehler (Standard Error); PRO: Patient-Reported Outcome

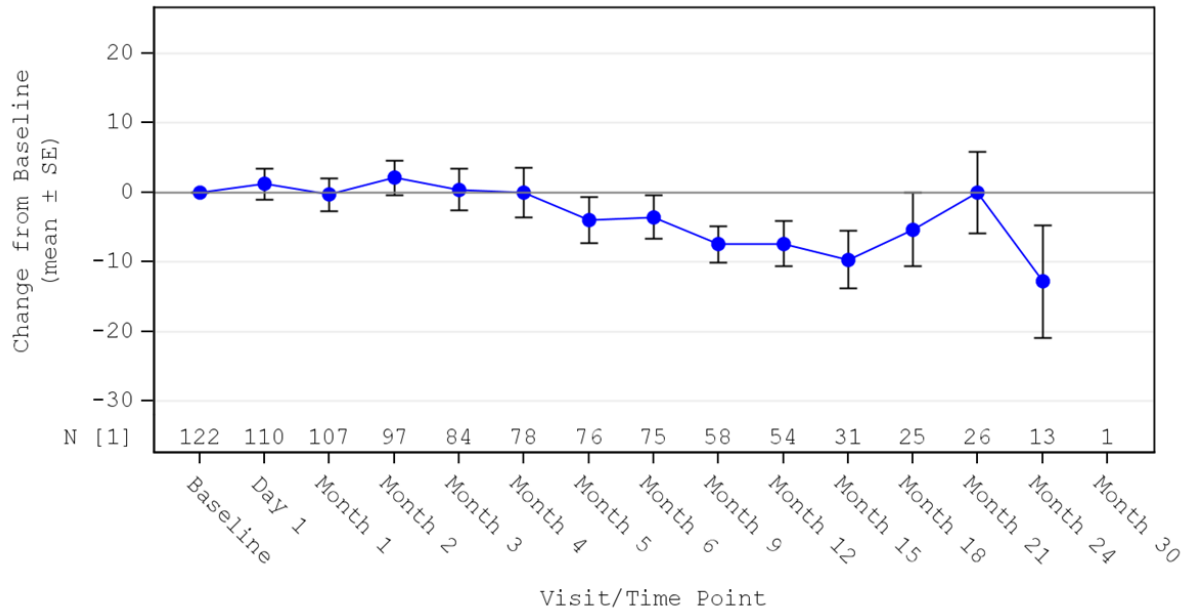


Abbildung 34: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline für die **PRO Analysepopulation Symptomskala Diarrhö des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für die **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; N: Anzahl Patienten mit auswertbaren Fragebögen; SE: Standardfehler (Standard Error); PRO: Patient-Reported Outcome

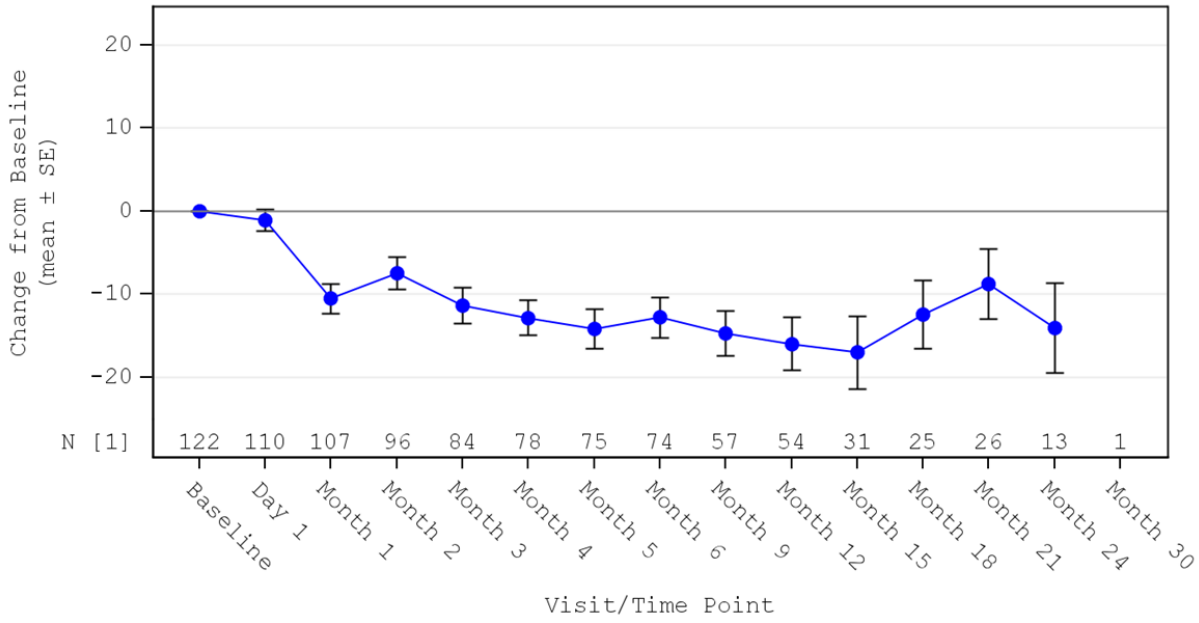


Abbildung 35: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline für die **PRO Analysepopulation Symptomskala Krankheitssymptome des Fragebogens EORTC QLQ-MY20** für die **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)
Abkürzungen: EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; N: Anzahl Patienten mit auswertbaren Fragebögen; SE: Standardfehler (Standard Error); PRO: Patient-Reported Outcome

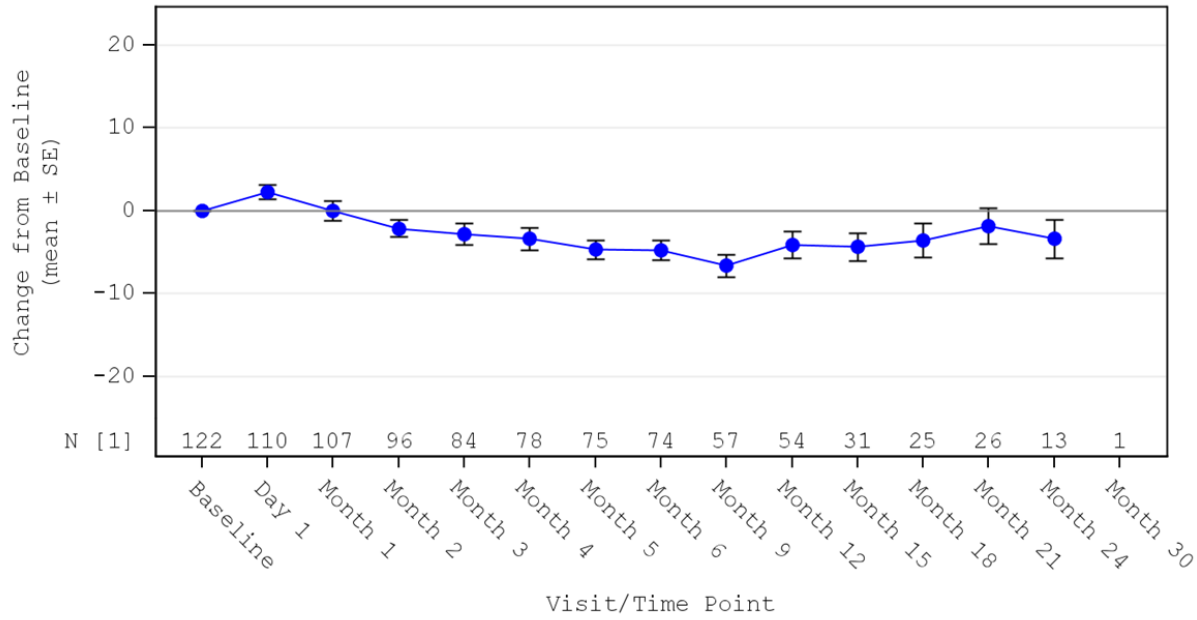


Abbildung 36: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline für die **PRO Analysepopulation Symptomskala Nebenwirkungen des Fragebogens EORTC QLQ-MY20** für die **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)

Abkürzungen: EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20;: Anzahl Patienten mit auswertbaren Fragebögen; SE: Standardfehler (Standard Error); PRO: Patient-Reported Outcome

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie KarMMa wurde u. a. in Deutschland und primär in westlichen Industrieländern durchgeführt, in denen der medizinische Versorgungsstandard mit dem in Deutschland vergleichbar ist. Es gibt zudem keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Studienergebnisse auch unter Berücksichtigung der demographischen Daten und der Charakteristika der eingeschlossenen Patienten grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.3.3.5 Gesundheitszustand – 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 4-75: Operationalisierung des Gesundheitszustandes – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KarMMa	Analysepopulation Der Gesundheitszustand wurde in der PRO Analysepopulation ausgewertet. Der Gesundheitszustand wurde anhand der Visual Analogue Scale (VAS) des Fragenbogens EQ-5D erhoben. Analyse: Als Hauptanalyse wurde der Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung im Verlauf der Studie im Vergleich zu Baseline dargestellt. Als Baseline-Wert wurde der Wert herangezogen, der innerhalb von 72 Stunden vor oder am selben Tag der LDC erhoben wurde. Dabei wurden drei Kategorien als mögliches Ergebnis berücksichtigt: Verbesserung, Verschlechterung und keine Veränderung (Stabilisierung). Für die Hauptanalyse wurde die Responseschwelle von sieben Punkten berücksichtigt. Die Responseschwelle von zehn und 15 Punkten wurden als Sensitivitätsanalyse dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Sensitivitätsanalysen sind im Anhang 4-G dargestellt. Als ergänzende Analyse wurde die mittlere Veränderung des Scores im Vergleich zu Baseline (letzte Bewertung innerhalb von 72 Stunden vor oder am selben Tag der LDC), als Verlaufskurve dargestellt. Als Sensitivitätsanalyse wurde das Screening als Baseline herangezogen (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Erhebungszeitpunkte: Der Gesundheitszustand gemessen anhand des Fragebogens EQ-5D VAS wurde zum Screening, zu Baseline (letzte Beurteilung innerhalb von 72 Stunden vor oder am Tag der LDC), während der Behandlung (am Tag der Infusion mit Ide-Cel) und ab der Infusion mit Ide-Cel bis zu Monat sechs monatlich erhoben und danach alle drei Monate bis zu Monat 30 bzw. Studienende oder bis zur PD oder CR. Datenschnitt: Es wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 21.12.2020 dargestellt.
CRB-401	Nicht erhoben

Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale**;** Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PRO: Patient-Reported Outcome; VAS: Visual Analogue Scale

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.

Bei der Studie KarMMa handelt es sich um eine nicht-randomisierte, einarmige, offene Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studie nicht angezeigt.

Die Rücklaufquoten zur Erfassung des Gesundheitszustandes erhoben anhand der VAS des Fragebogens EQ-5D sind in Tabelle 4-76 dargestellt. Neben den Rücklaufquoten bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten aus der Ide-Cel behandelten Population (N = 124), wurden die Rücklaufquoten für die einzelnen Erhebungszeitpunkte basierend auf den zu dem betreffenden Zeitpunkt noch in der Studie befindlichen lebenden Patienten, dargestellt (siehe Tabelle 4-76).

Tabelle 4-76: Rücklaufquoten für die Ide-Cel behandelte Population für den Fragebogen EQ-5D (EQ-5D VAS)

EQ-5D VAS			
Rücklaufquoten für die Ide-Cel behandelte Population		**Rücklaufquoten für die zum jeweiligen Erfassungszeitpunkt in der Studie befindlichen Patienten (d. h. lebend und noch in der Studie) der Ide Cel behandelten Population**	
Zeitpunkt	**Anzahl erhaltender Fragebögen n (%)**	**Zeitpunkt**	**Anzahl erhaltender Fragebögen n (%)**
Screening (N = 124)	119 (96,0)	Screening (N = 124)	119 (96,0)
Baseline (N = 124)	122 (98,4)	Baseline (N = 124)	122 (98,4)
Tag 1 (N = 124)	111 (89,5)	Tag 1 (N = 124)	111 (89,5)
Monat 1 (N = 124)	108 (87,1)	Monat 1 (N = 123)	108 (87,8)
Monat 2 (N = 124)	97 (78,2)	Monat 2 (N = 118)	97 (82,2)
Monat 3 (N = 124)	84 (67,7)	Monat 3 (N = 113)	84 (74,3)
Monat 4 (N = 124)	78 (62,9)	Monat 4 (N = 107)	78 (72,9)
Monat 5 (N = 124)	76 (61,3)	Monat 5 (N = 103)	76 (73,8)
Monat 6 (N = 124)	75 (60,5)	Monat 6 (N = 99)	75 (75,8)
Monat 9 (N = 124)	58 (46,8)	Monat 9 (N = 89)	58 (65,2)
Monat 12 (N = 124)	54 (43,5)	Monat 12 (N = 76)	54 (71,1)
Monat 15 (N = 124)	31 (25,0)	Monat 15 (N = 61)	31 (50,8)
Monat 18 (N = 124)	25 (20,2)	Monat 18 (N = 53)	25 (47,2)
Monat 21 (N = 124)	26 (21,0)	Monat 21 (N = 45)	26 (57,8)
Monat 24 (N = 124)	13 (10,5)	Monat 24 (N = 36)	13 (36,1)

EQ-5D VAS			
Rücklaufquoten für die Ide-Cel behandelte Population		**Rücklaufquoten für die zum jeweiligen Erfassungszeitpunkt in der Studie befindlichen Patienten (d. h. lebend und noch in der Studie) der Ide Cel behandelten Population**	
Zeitpunkt	**Anzahl erhaltender Fragebögen n (%)**	**Zeitpunkt**	**Anzahl erhaltender Fragebögen n (%)**
Monat 30 (N = 124)	1 (0,8)	Monat 30 (N = 8)	1 (12,5)
Abkürzungen: EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation			

Für den Fragenbogen EQ-5D VAS waren zu Baseline 122 Patienten auswertbar (98,4 % der Ide-Cel behandelten Population). Wie in Tabelle 4-76 aufgezeigt, lag die Rücklaufquote bezogen auf die gesamte Auswertungspopulation bis zu Monat drei bei nahezu 70 %. Die Rücklaufquoten gingen im Laufe der Zeit schrittweise zurück, lagen aber zu Monat sechs noch bei nahezu 61 %. Die Rücklaufquoten für die zum jeweiligen Erfassungszeitpunkt in der Studie befindlichen lebenden Patienten der Ide-Cel behandelten Population waren bis Monat sechs durchgehend hoch (> 70 %) (siehe Tabelle 4-76).

Die Rücklaufquoten lagen für die Ide-Cel behandelten Population in der Studie KarMMa bis einschließlich Monat zwei bei mindestens 70 % lagen und lassen somit eine potenziell unverzerrte und valide Beurteilung der Ergebnisse zu. Aussagen zum Gesundheitszustand im weiteren zeitlichen Verlauf sind nur eingeschränkt interpretierbar.

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.

Hauptanalyse: Responderanalyse zum Gesundheitszustand mit der Responseschwelle von 7 Punkten (MID)

Tabelle 4-77: Ergebnisse zum **Gesundheitszustand gemessen anhand der VAS des Fragebogens EQ-5D**: Responderanalyse (MID 7 Punkte)

Studie	
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)	
EQ-5D VAS	
Zeitpunkt	**(N = 122)**
Tag 1 (Tag der Ide-Cel Infusion)	
n	111
Verbesserung, n (%)	20 (18,0)
Keine Veränderung, n (%)	64 (57,7)
Verschlechterung, n (%)	27 (24,3)
Missing[a]	11
Monat 1	
n	108
Verbesserung, n (%)	41 (38,0)
Keine Veränderung, n (%)	43 (39,8)
Verschlechterung, n (%)	24 (22,2)
Missing[a]	14
Monat 2	
n	97
Verbesserung, n (%)	39 (40,2)
Keine Veränderung, n (%)	35 (36,1)
Verschlechterung, n (%)	23 (23,7)
Missing[a]	25
Monat 3	
n	84
Verbesserung, n (%)	38 (45,2)
Keine Veränderung, n (%)	32 (38,1)
Verschlechterung, n (%)	14 (16,7)
Missing[a]	38
Monat 4	
n	78
Verbesserung, n (%)	37 (47,4)
Keine Veränderung, n (%)	29 (37,2)
Verschlechterung, n (%)	12 (15,4)
Missing[a]	44

Studie	
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)	
EQ-5D VAS	
Monat 5	
n	76
Verbesserung, n (%)	49 (64,5)
Keine Veränderung, n (%)	20 (26,3)
Verschlechterung, n (%)	7 (9,2)
Missing[a]	46
Monat 6	
n	75
Verbesserung, n (%)	41 (54,7)
Keine Veränderung, n (%)	28 (37,3)
Verschlechterung, n (%)	6 (8,0)
Missing[a]	47
Monat 9	
n	58
Verbesserung, n (%)	41 (70,7)
Keine Veränderung, n (%)	13 (22,4)
Verschlechterung, n (%)	4 (6,9)
Missing[a]	64
Monat 12	
n	54
Verbesserung, n (%)	34 (63,0)
Keine Veränderung, n (%)	15 (27,8)
Verschlechterung, n (%)	5 (9,3)
Missing[a]	68
Monat 15	
n	31
Verbesserung, n (%)	18 (58,1)
Keine Veränderung, n (%)	8 (25,8)
Verschlechterung, n (%)	5 (16,1)
Missing[a]	91

Studie	
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)	
EQ-5D VAS	
Monat 18	
n	25
Verbesserung, n (%)	16 (64,0)
Keine Veränderung, n (%)	9 (36,0)
Verschlechterung, n (%)	0
Missing[a]	97
Monat 21	
n	26
Verbesserung, n (%)	13 (50,0)
Keine Veränderung, n (%)	9 (34,6)
Verschlechterung, n (%)	4 (15,4)
Missing[a]	96
Monat 24	
n	13
Verbesserung, n (%)	4 (30,8)
Keine Veränderung, n (%)	8 (61,5)
Verschlechterung, n (%)	1 (7,7)
Missing[a]	109
Monat 30	
n	1
Verbesserung, n (%)	0
Keine Veränderung, n (%)	1 (100,0)
Verschlechterung, n (%)	0
Missing[a]	121
Krankheitsprogression	
N	29
Verbesserung, n (%)	10 (34,5)
Keine Veränderung, n (%)	9 (31,0)
Verschlechterung, n (%)	10 (34,5)
Missing[a]	93

Studie	
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)	
EQ-5D VAS	
Komplettes Ansprechen (CR)	
n	1
Verbesserung, n (%)	1 (100,0)
Keine Veränderung, n (%)	0
Verschlechterung, n (%)	0
Missing[a]	121
Studienende	
n	9
Verbesserung, n (%)	2 (22,2)
Keine Veränderung, n (%)	5 (55,6)
Verschlechterung, n (%)	2 (22,2)
Missing[a]	113

a: Nicht weiter spezifiziert

Abkürzungen: EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit auswertbaren Fragebögen; MID: Minimal Important Difference; VAS: Visual Analogue Scale

In der PRO Analysepopulation der Studie KarMMa war zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 21.12.2020 der Gesundheitszustand erhoben anhand der VAS des Fragebogens EQ5D über den zeitlichen Verlauf hinweg überwiegend stabil, basierend auf der Responderanalyse für eine MID von sieben Punkten. Die überwiegende Mehrheit der Patienten in der PRO Analysepopulation der Studie KarMMa konnten einen Monat nach der Behandlung mit Ide-Cel im Beobachtungszeitraum ihren Gesundheitsstatus gegenüber Baseline klinisch relevant verbessern oder stabilisieren. Hinweise auf eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes der Patienten infolge der Ide-Cel-Therapie zeigte sich lediglich für wenige Patienten (siehe Tabelle 4-77 und Tabelle 4-76.

Nach Monat 1 zeigten 38,0 % der Patienten und nach Monat 2 zeigten 40,2 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des Gesundheitszustandes nach der Infusion mit Ide-Cel. Darüber hinaus zeigten für diesen Zeitraum sowie zudem über den Studienverlauf bis Monat 24 deutlich mehr Patienten eine Verbesserung als Verschlechterung des Gesundheitszustandes (siehe Tabelle 4-77). Aussagen zum Gesundheitszustand im zeitlichen Verlauf sind aufgrund der in Tabelle 4-76 dargestellten Rücklaufquoten nur eingeschränkt interpretierbar. Zugleich konnte bei 37,4 % der Patienten nach Monat eins und bei 39,8 % der Patienten nach Monat zwei eine Stabilisierung des Gesundheitszustands nach der Infusion mit Ide-Cel beobachtet werden.

Die Responderanalyse für den Gesundheitszustand gemessen anhand der VAS des Fragebogens EQ-5D mit einer MID von sieben Punkten ist nachfolgend in Abbildung 37 dargestellt.

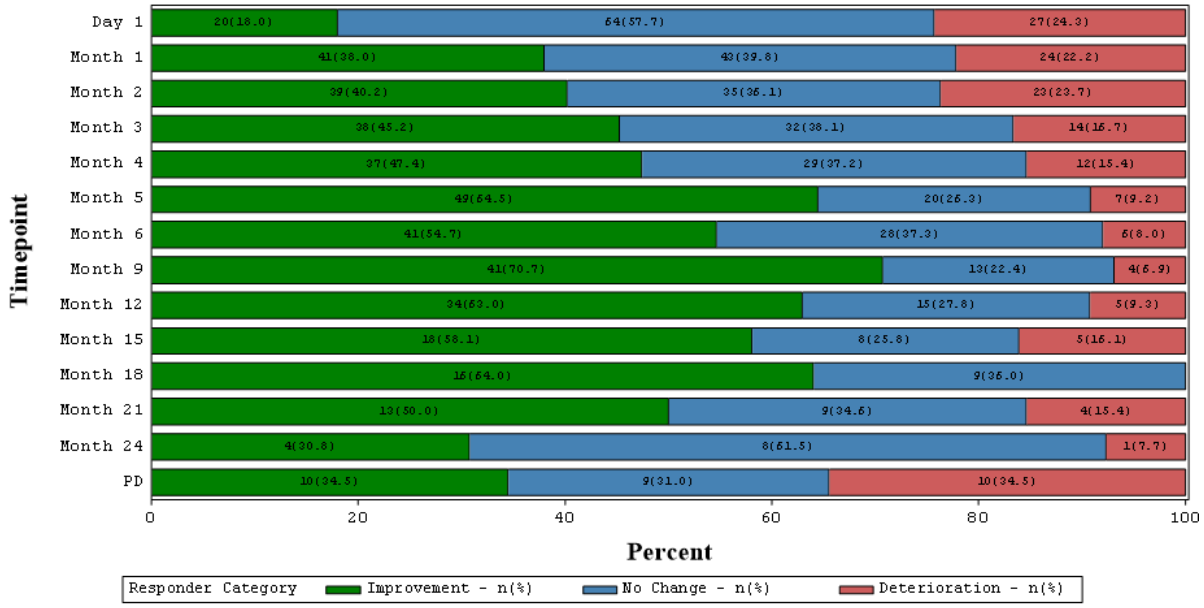


Abbildung 37: Responderanalyse zum **Gesundheitszustand** der Hauptanalyse (MID 7 Punkte) für die VAS des Fragebogens EQ-5D **PRO Analysepopulation der Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)

Abkürzungen: EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; MID: Minimal Important Difference; n: Anzahl Patienten; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PRO: Patient-Reported Outcome; VAS: Visual Analogue Scale

Ergänzende Analyse: Mittlere Veränderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline

Die Verlaufskurve für die mittlere Veränderung der Scorewerte gegenüber Baseline ist nachfolgend in Abbildung 38 dargestellt. Es ist erkennbar, dass die mittlere Veränderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline auf der VAS des EQ-5D ab Tag eins bis Monat zwölf anstieg. Über die Zeit sah man im Mittel eine Verbesserung des Gesundheitszustands unter der Behandlung mit Ide-Cel.

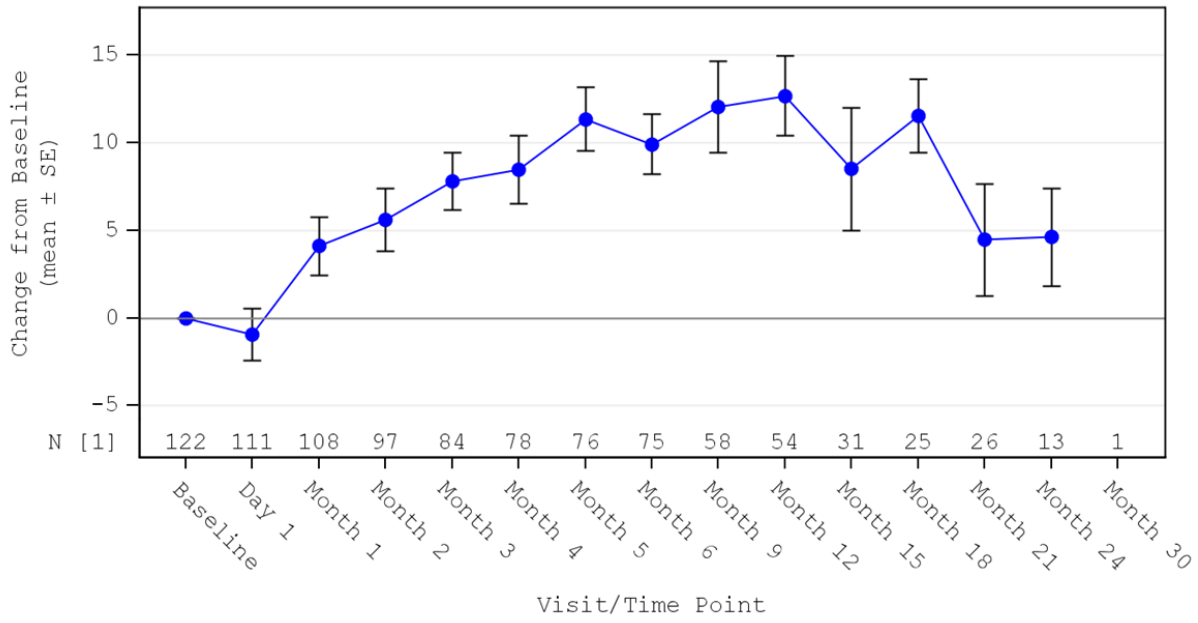


Abbildung 38: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline für die **VAS des Fragebogens EQ-5D** für die **PRO Analysepopulation** der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)

Abkürzungen: N: Anzahl Patienten mit auswertbaren Fragebögen; PRO: Patient-Reported Outcome; SE: Standardfehler (Standard Error); VAS: Visual Analogue Scale

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie KarMMa wurde u. a. in Deutschland und primär in westlichen Industrieländern durchgeführt, in denen der medizinische Versorgungsstandard mit dem in Deutschland vergleichbar ist. Es gibt zudem keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Studienergebnisse auch unter Berücksichtigung der demographischen Daten und der Charakteristika der eingeschlossenen Patienten grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.3.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – 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 4-78: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KarMMa	Analysepopulation Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der PRO Analysepopulation ausgewertet. Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der Funktionsskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 untersucht. Die der Lebensqualität zugerechneten Funktionsskalen umfassen: EORTC QLQ-C30: Allgemeiner Gesundheitszustand Physische Funktion Rollenfunktion Kognitive Funktion Emotionale Funktion Soziale Funktion EORTC QLQ-MY20 Zukunftsperspektiven Körperbild Analyse: Als Hauptanalyse wurde der Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung im Verlauf der Studie im Vergleich zu Baseline dargestellt. Baseline ist dabei definiert als Zeitpunkt innerhalb von 72 Stunden vor oder am selben Tag der LDC. Dabei wurden drei Kategorien als mögliches Ergebnis berücksichtigt: Verbesserung, Verschlechterung und keine Veränderung (Stabilisierung). Für die Hauptanalyse wurde die Responseschwelle von zehn Punkten berücksichtigt. Die präspezifizierten Responseschwellen, die MID von 15 Punkten sowie die Analysen für Screening als Baseline wurden als Sensitivitätsanalyse dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Die präspezifizierten MID für die einzelnen Skalen des EORTC QLQ-C30 basierten auf den Empfehlungen der veröffentlichten Literatur (Cocks 2012). Sensitivitätsanalysen sind im Anhang 4-G dargestellt. Als ergänzende Analyse wurde die mittlere Veränderung des Scores im Vergleich zu Baseline (letzte Bewertung innerhalb von 72 Stunden vor oder am selben Tag der LDC), als Verlaufskurve dargestellt. Als Sensitivitätsanalyse wurden das Screening als Baseline herangezogen (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Erhebungszeitpunkte: Die Symptomatik wurde zum Screening, zu Baseline (letzte Bewertung innerhalb von 72 Stunden vor oder am selben Tag der LDC), während der Behandlung (am Tag der Infusion mit Ide-Cel) und ab der Infusion mit Ide-Cel bis zu Monat sechs monatlich erhoben und danach alle drei Monate bis zu Monat 30 bzw. Studienende oder bis zur PD oder CR. Datenschnitt: Es wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 21.12.2019 dargestellt.
CRB-401	Nicht erhoben

Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); 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); MID: Minimal Important Difference; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PRO: Patient-Reported Outcome

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.

Bei der Studien KarMMa handelt es sich um eine nicht-randomisierte, einarmige, offene Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studie nicht angezeigt.

Die Rücklaufquoten sind in Abschnitt 4.3.2.3.3.4 in Tabelle 4-72 dargestellt.

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.

Hauptanalyse: Responderanalyse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit der Responseschwelle von 10 Punkten (MID)

Tabelle 4-79: Ergebnisse zur **Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen von EORTC QLQ-C30**: Responderanalyse (MID 10 Punkte)

Studie						
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)						
EORTC QLQ-C30						
Zeitpunkt	**Allgemeiner Gesundheitszustand**	**Physische Funktion**	**Rollenfunktion**	**Kognitive Funktion**	**Emotionale Funktion**	**Soziale Funktion**
	(N = 122)	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**
Tag 1 (Tag der Infusion mit Ide-Cel)						
n	110	110	110	110	110	110
Verbesserung, n (%)	14 (12,7)	19 (17,3)	23 (20,9)	23 (20,9)	13 (11,8)	25 (22,7)
Keine Veränderung, n (%)	65 (59,1)	66 (60,0)	50 (45,5)	61 (55,5)	79 (71,8)	41 (37,3)
Verschlechterung, n (%)	31 (28,2)	25 (22,7)	37 (33,6)	26 (23,6)	18 (16,4)	44 (40,0)
Missing[a]	12	12	12	12	12	12
Monat 1						
n	107	107	107	107	107	107
Verbesserung, n (%)	37 (34,6)	33 (30,8)	35 (32,7)	32 (29,9)	24 (22,4)	30 (28,0)
Keine Veränderung, n (%)	50 (46,7)	49 (45,8)	34 (31,8)	55 (51,4)	64 (59,8)	38 (35,5)
Verschlechterung, n (%)	20 (18,7)	25 (23,4)	38 (35,5)	20 (18,7)	19 (17,8)	39 (36,4)
Missing[a]	15	15	15	15	15	15

Studie						
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)						
EORTC QLQ-C30						
Zeitpunkt	**Allgemeiner Gesundheitszustand**	**Physische Funktion**	**Rollenfunktion**	**Kognitive Funktion**	**Emotionale Funktion**	**Soziale Funktion**
	(N = 122)	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**
Monat 2						
n	97	97	97	97	97	97
Verbesserung, n (%)	38 (39,2)	34 (35,1)	40 (41,2)	35 (36,1)	28 (28,9)	36 (37,1)
Keine Veränderung, n (%)	47 (48,5)	49 (50,5)	36 (37,1)	48 (49,5)	59 (60,8)	42 (43,3)
Verschlechterung, n (%)	12 (12,4)	14 (14,4)	21 (21,6)	14 (14,4)	10 (10,3)	19 (19,6)
Missing[a]	25	25	25	25	25	25
Monat 3						
n	84	84	84	84	84	84
Verbesserung, n (%)	33 (39,3)	34 (40,5)	34 (40,5)	29 (34,5)	26 (31,0)	37 (44,0)
Keine Veränderung, n (%)	41 (48,8)	40 (47,6)	27 (32,1)	44 (52,4)	50 (59,5)	27 (32,1)
Verschlechterung, n (%)	10 (11,9)	10 (11,9)	23 (27,4)	11 (13,1)	8 (9,5)	20 (23,8)
Missing[a]	38	38	38	38	38	38
Monat 4						
n	78	78	78	78	78	78
Verbesserung, n (%)	35 (44,9)	34 (43,6)	35 (44,9)	25 (32,1)	25 (32,1)	40 (51,3)
Keine Veränderung, n (%)	36 (46,2)	39 (50,0)	31 (39,7)	42 (53,8)	44 (56,4)	25 (32,1)
Verschlechterung, n (%)	7 (9,0)	5 (6,4)	12 (15,4)	11 (14,1)	9 (11,5)	13 (16,7)
Missing[a]	44	44	44	44	44	44
Monat 5						
n	76	76	76	76	76	76
Verbesserung, n (%)	37 (48,7)	34 (44,7)	36 (47,4)	30 (39,5)	26 (34,2)	44 (57,9)
Keine Veränderung, n (%)	36 (47,4)	37 (48,7)	34 (44,7)	36 (47,4)	46 (60,5)	28 (36,8)
Verschlechterung, n (%)	3 (3,9)	5 (6,6)	6 (7,9)	10 (13,2)	4 (5,3)	4 (5,3)
Missing[a]	46	46	46	46	46	46
Monat 6						
n	75	75	75	75	75	75
Verbesserung, n (%)	37 (49,3)	36 (48,0)	35 (46,7)	32 (42,7)	23 (30,7)	45 (60,0)
Keine Veränderung, n (%)	30 (40,0)	34 (45,3)	28 (37,3)	32 (42,7)	49 (65,3)	22 (29,3)
Verschlechterung, n (%)	8 (10,7)	5 (6,7)	12 (16,0)	11 (14,7)	3 (4,0)	8 (10,7)
Missing[a]	47	47	47	47	47	47

Studie						
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)						
EORTC QLQ-C30						
Zeitpunkt	**Allgemeiner Gesundheitszustand**	**Physische Funktion**	**Rollenfunktion**	**Kognitive Funktion**	**Emotionale Funktion**	**Soziale Funktion**
	(N = 122)	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**
Monat 9						
n	58	58	58	58	58	58
Verbesserung, n (%)	33 (56,9)	27 (46,6)	34 (58,6)	24 (41,4)	17 (29,3)	36 (62,1)
Keine Veränderung, n (%)	22 (37,9)	28 (48,3)	18 (31,0)	28 (48,3)	34 (58,6)	15 (25,9)
Verschlechterung, n (%)	3 (5,2)	3 (5,2)	6 (10,3)	6 (10,3)	7 (12,1)	7 (12,1)
Missing[a]	64	64	64	64	64	64
Monat 12						
n	54	54	54	54	54	54
Verbesserung, n (%)	28 (51,9)	27 (50,0)	29 (53,7)	20 (37,0)	18 (33,3)	27 (50,0)
Keine Veränderung, n (%)	21 (38,9)	22 (40,7)	19 (35,2)	27 (50,0)	33 (61,1)	17 (31,5)
Verschlechterung, n (%)	5 (9,3)	5 (9,3)	6 (11,1)	7 (13,0)	3 (5,6)	10 (18,5)
Missing[a]	68	68	68	68	68	68
Monat 15						
n	31	31	31	31	31	31
Verbesserung, n (%)	14 (45,2)	12 (38,7)	14 (45,2)	12 (38,7)	11 (35,5)	19 (61,3)
Keine Veränderung, n (%)	11 (35,5)	15 (48,4)	11 (35,5)	13 (41,9)	17 (54,8)	6 (19,4)
Verschlechterung, n (%)	6 (19,4)	4 (12,9)	6 (19,4)	6 (19,4)	3 (9,7)	6 (19,4)
Missing[a]	91	91	91	91	91	91
Monat 18						
n	25	25	25	25	25	25
Verbesserung, n (%)	10 (40,0)	12 (48,0)	17 (68,0)	10 (40,0)	11 (44,0)	15 (60,0)
Keine Veränderung, n (%)	13 (52,0)	13 (52,0)	6 (24,0)	10 (40,0)	14 (56,0)	6 (24,0)
Verschlechterung, n (%)	2 (8,0)	0	2 (8,0)	5 (20,0)	0	4 (16,0)
Missing[a]	97	97	97	97	97	97
Monat 21						
n	26	26	26	26	26	26
Verbesserung, n (%)	11 (42,3)	8 (30,8)	11 (42,3)	9 (34,6)	12 (46,2)	16 (61,5)
Keine Veränderung, n (%)	10 (38,5)	13 (50,0)	11 (42,3)	12 (46,2)	11 (42,3)	4 (15,4)
Verschlechterung, n (%)	5 (19,2)	5 (19,2)	4 (15,4)	5 (19,2)	3 (11,5)	6 (23,1)
Missing[a]	96	96	96	96	96	96

Studie						
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)						
EORTC QLQ-C30						
Zeitpunkt	**Allgemeiner Gesundheitszustand**	**Physische Funktion**	**Rollenfunktion**	**Kognitive Funktion**	**Emotionale Funktion**	**Soziale Funktion**
	(N = 122)	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**
Monat 24						
n	13	13	13	13	13	13
Verbesserung, n (%)	5 (38,5)	3 (23,1)	6 (46,2)	5 (38,5)	2 (15,4)	7 (53,8)
Keine Veränderung, n (%)	7 (53,8)	8 (61,5)	6 (46,2)	6 (46,2)	9 (69,2)	4 (30,8)
Verschlechterung, n (%)	1 (7,7)	2 (15,4)	1 (7,7)	2 (15,4)	2 (15,4)	2 (15,4)
Missing[a]	109	109	109	109	109	109
Monat 30						
n	1	1	1	1	1	1
Verbesserung, n (%)	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	0	1 (100,0)	1 (100,0)
Keine Veränderung, n (%)	0	0	0	1 (100,0)	0	0
Verschlechterung, n (%)	0	0	0	0	0	0
Missing[a]	121	121	121	121	121	121
Krankheitsprogression (PD)						
n	29	29	29	29	29	29
Verbesserung, n (%)	5 (17,2)	12 (41,4)	8 (27,6)	9 (31,0)	5 (17,2)	10 (34,5)
Keine Veränderung, n (%)	18 (62,1)	10 (34,5)	14 (48,3)	15 (51,7)	19 (65,5)	13 (44,8)
Verschlechterung, n (%)	6 (20,7)	7 (24,1)	7 (24,1)	5 (17,2)	5 (17,2)	6 (20,7)
Missing[a]	93	93	93	93	93	93
Komplettes Ansprechen (CR)						
n	1	1	1	1	1	1
Verbesserung, n (%)	0	0	0	0	0	0
Keine Veränderung, n (%)	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	0
Verschlechterung, n (%)	0	0	0	0	0	1 (100,0)
Missing[a]	121	121	121	121	121	121
Studienende						
n	9	9	9	9	9	9
Verbesserung, n (%)	2 (22,2)	3 (33,3)	4 (44,4)	2 (22,2)	1 (11,1)	2 (22,2)
Keine Veränderung, n (%)	6 (66,7)	6 (66,7)	4 (44,4)	4 (44,4)	5 (55,6)	4 (44,4)
Verschlechterung, n (%)	1 (11,1)	0	1 (11,1)	3 (33,3)	3 (33,3)	3 (33,3)
Missing[a]	113	113	113	113	113	113

Studie						
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)						
EORTC QLQ-C30						
Zeitpunkt	**Allgemeiner Gesundheitszustand**	**Physische Funktion**	**Rollenfunktion**	**Kognitive Funktion**	**Emotionale Funktion**	**Soziale Funktion**
	(N = 122)	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**	**(N = 122)**

a: Nicht weiter spezifiziert

Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; MID: Minimal Important Difference; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit auswertbaren Fragebögen; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease)

Tabelle 4-80: Ergebnisse zur **Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen von EORTC QLQ-MY20**: Responderanalyse (MID 10 Punkte)

Studie		
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)		
EORTC QLQ-MY20		
Zeitpunkt	**Zukunftsperspektiven**	**Körperbild**
	(N = 122)	**(N = 122)**
Tag 1 (Tag der Infusion mit Ide-Cel)		
n	110	110
Verbesserung, n (%)	32 (29,1)	13 (11,8)
Keine Veränderung, n (%)	39 (35,5)	80 (72,7)
Verschlechterung, n (%)	39 (35,5)	17 (15,5)
Missing[a]	12	12
Monat 1		
n	107	107
Verbesserung, n (%)	53 (49,5)	18 (16,8)
Keine Veränderung, n (%)	37 (34,6)	71 (66,4)
Verschlechterung, n (%)	17 (15,9)	18 (16,8)
Missing[a]	15	15
Monat 2		
n	96	96
Verbesserung, n (%)	54 (56,3)	20 (20,8)
Keine Veränderung, n (%)	28 (29,2)	68 (70,8)
Verschlechterung, n (%)	14 (14,6)	8 (8,3)
Missing[a]	26	26

Studie		
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)		
EORTC QLQ-MY20		
Zeitpunkt	**Zukunftsperspektiven**	**Körperbild**
	(N = 122)	**(N = 122)**
Monat 3		
n	84	84
Verbesserung, n (%)	46 (54,8)	20 (23,8)
Keine Veränderung, n (%)	21 (25,0)	54 (64,3)
Verschlechterung, n (%)	17 (20,2)	10 (11,9)
Missing[a]	38	38
Monat 4		
n	78	78
Verbesserung, n (%)	47 (60,3)	20 (25,6)
Keine Veränderung, n (%)	19 (24,4)	50 (64,1)
Verschlechterung, n (%)	12 (15,4)	8 (10,3)
Missing[a]	44	44
Monat 5		
n	75	75
Verbesserung, n (%)	49 (65,3)	24 (32,0)
Keine Veränderung, n (%)	20 (26,7)	45 (60,0)
Verschlechterung, n (%)	6 (8,0)	6 (8,0)
Missing[a]	47	47
Monat 6		
n	74	74
Verbesserung, n (%)	46 (62,2)	23 (31,1)
Keine Veränderung, n (%)	18 (24,3)	44 (59,5)
Verschlechterung, n (%)	10 (13,5)	7 (9,5)
Missing[a]	48	48
Monat 9		
n	57	57
Verbesserung, n (%)	35 (61,4)	17 (29,8)
Keine Veränderung, n (%)	14 (24,6)	36 (63,2)
Verschlechterung, n (%)	8 (14,0)	4 (7,0)
Missing[a]	65	65

Studie		
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)		
EORTC QLQ-MY20		
Zeitpunkt	**Zukunftsperspektiven**	**Körperbild**
	(N = 122)	**(N = 122)**
Monat 12		
n	54	54
Verbesserung, n (%)	37 (68,5)	13 (24,1)
Keine Veränderung, n (%)	14 (25,9)	35 (64,8)
Verschlechterung, n (%)	3 (5,6)	6 (11,1)
Missing[a]	68	68
Monat 15		
n	31	31
Verbesserung, n (%)	17 (54,8)	7 (22,6)
Keine Veränderung, n (%)	9 (29,0)	20 (64,5)
Verschlechterung, n (%)	5 (16,1)	4 (12,9)
Missing[a]	91	91
Monat 18		
n	25	25
Verbesserung, n (%)	15 (60,0)	8 (32,0)
Keine Veränderung, n (%)	6 (24,0)	14 (56,0)
Verschlechterung, n (%)	4 (16,0)	3 (12,0)
Missing[a]	97	97
Monat 21		
n	26	26
Verbesserung, n (%)	13 (50,0)	6 (23,1)
Keine Veränderung, n (%)	10 (38,5)	17 (65,4)
Verschlechterung, n (%)	3 (11,5)	3 (11,5)
Missing[a]	96	96
Monat 24		
n	13	13
Verbesserung, n (%)	9 (69,2)	4 (30,8)
Keine Veränderung, n (%)	3 (23,1)	9 (69,2)
Verschlechterung, n (%)	1 (7,7)	0
Missing[a]	109	109

Studie		
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)		
EORTC QLQ-MY20		
Zeitpunkt	**Zukunftsperspektiven**	**Körperbild**
	(N = 122)	**(N = 122)**
Monat 30		
n	1	1
Verbesserung, n (%)	1 (100,0)	1 (100,0)
Keine Veränderung, n (%)	0	0
Verschlechterung, n (%)	0	0
Missing[a]	121	121
Krankheitsprogression (PD)		
N	29	29
Verbesserung, n (%)	14 (48,3)	8 (27,6)
Keine Veränderung, n (%)	8 (27,6)	20 (69,0)
Verschlechterung, n (%)	7 (24,1)	1 (3,4)
Missing[a]	93	93
Komplettes Ansprechen (CR)		
n	1	1
Verbesserung, n (%)	0	1 (100,0)
Keine Veränderung, n (%)	1 (100,0)	0
Verschlechterung, n (%)	0	0
Missing[a]	121	121
Studienende		
n	9	9
Verbesserung, n (%)	3 (33,3)	2 (22,2)
Keine Veränderung, n (%)	3 (33,3)	6 (66,7)
Verschlechterung, n (%)	3 (33,3)	1 (11,1)
Missing[a]	113	113

a: Nicht weiter spezifiziert

Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; MID: Minimal Important Difference; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit auswertbaren Fragebögen; PD: Progressive Disease

In der PRO Analysepopulation der Studie KarMMa war zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 21.12.2020 die Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten, gemessen anhand der Funktionsskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 basierend auf der Responderanalyse für eine MID von zehn Punkten, über den zeitlichen Verlauf hinweg weitestgehend stabil. Die überwiegende Mehrheit der Patienten zeigte für alle Funktionsskalen

der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 im ersten Monat nach der Behandlung mit Ide-Cel klinisch relevante Verbesserungen oder eine Stabilisierung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu Baseline. Lediglich bei einem geringen Anteil der Patienten zeigte sich ein Hinweis auf eine Verschlechterung der erhobenen Funktionsskalen infolge der Ide-Cel-Therapie. Der überwiegende Anteil der Patienten in der PRO Analysepopulation der Studie KarMMa konnten nach der Behandlung mit Ide-Cel im Beobachtungszeitraum ihre Lebensqualität sowie ihren körperlichen, sozialen, emotionalen und kognitiven Funktionsstatus gemessen anhand der EORTC-Skalen klinisch relevant verbessern oder stabilisieren (siehe Tabelle 4-80 und Tabelle 4-81). Allgemeiner Gesundheitsstatus, kognitiver und physischer Funktionsstatus stellen dabei die präspezifizierten bzw. zulassungsrelevanten Funktionsskalen dar.

Für den präspezifizierten Allgemeinen Gesundheitsstatus des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigten nach Monat eins 34,6 % der Patienten und nach Monat zwei 39,2 % der der Patienten in der PRO Analysepopulation der Studie KarMMa klinisch relevante Verbesserungen. In diesem Zeitraum wurden zudem bei deutlich mehr Patienten Verbesserungen als Verschlechterungen nach der Infusion mit Ide-Cel beobachtet. Dieser positive Trend setzte sich im zeitlichen Verlauf konstant bis Monat 24 bzw. bis zur PD fort, ist aufgrund der in Tabelle 4-72 dargestellten Rücklaufquoten jedoch nur eingeschränkt interpretierbar. Zugleich konnte bei 46,7 % der Patienten nach Monat eins und bei 48,5 % der Patienten nach Monat zwei eine Stabilisierung des allgemeinen Gesundheitsstatus, auch nach der Infusion mit Ide-Cel, beobachtet werden (siehe Tabelle 4-80).

Für den präspezifizierten Physischen Funktionsstatus des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigten nach Monat eins 30,8 % der Patienten und nach Monat zwei 35,1 % der der Patienten in der PRO Analysepopulation der Studie KarMMa klinisch relevante Verbesserungen. In diesem Zeitraum wurden zudem bei deutlich mehr Patienten Verbesserungen als Verschlechterungen nach der Infusion mit Ide-Cel beobachtet. Dieser positive Trend setzte sich im zeitlichen Verlauf konstant bis Monat 24 bzw. bis zur PD fort, ist aufgrund der in Tabelle 4-72 dargestellten Rücklaufquoten jedoch nur eingeschränkt interpretierbar. Zugleich konnte bei 45,8 % der Patienten nach Monat eins und bei 50,5 % der Patienten nach Monat zwei eine Stabilisierung der physische Funktion, auch nach der Infusion mit Ide-Cel, beobachtet werden (siehe Tabelle 4-80).

Für die Funktionsskala Rollenfunktion des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigten nach Monat eins 32,7 % der Patienten und nach Monat zwei 41,2 % der der Patienten in der PRO Analysepopulation der Studie KarMMa klinisch relevante Verbesserungen. In diesem Zeitraum wurden bei mehr Patienten Verbesserungen als Verschlechterungen nach der Infusion mit Ide-Cel beobachtet. Dieser positive Trend setzte sich im zeitlichen Verlauf konstant bis Monat 24 bzw. bis zur PD fort, ist aufgrund der in Tabelle 4-72 dargestellten Rücklaufquoten jedoch nur eingeschränkt interpretierbar. Zugleich konnte bei 31,8 % der Patienten nach Monat eins und bei 37,1 % der Patienten nach Monat zwei eine Stabilisierung der Rollenfunktion, auch nach der Infusion mit Ide-Cel, beobachtet werden (siehe Tabelle 4-80).

Für den präspezifizierten Kognitiven Funktionsstatus des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigten nach Monat eins 29,9 % der Patienten und nach Monat zwei 36,1 % der der Patienten

in der PRO Analysepopulation der Studie KarMMa klinisch relevante Verbesserungen. In diesem Zeitraum wurden zudem bei deutlich mehr Patienten Verbesserungen als Verschlechterungen nach der Infusion mit Ide-Cel beobachtet. Dieser positive Trend setzte sich im zeitlichen Verlauf konstant bis Monat 24 bzw. bis zur PD fort, ist aufgrund der in Tabelle 4-72 dargestellten Rücklaufquoten jedoch nur eingeschränkt interpretierbar. Zugleich konnte bei 51,4 % der Patienten nach Monat eins und bei 49,5 % der Patienten nach Monat zwei eine Stabilisierung der kognitiven Funktion, auch nach der Infusion mit Ide-Cel, beobachtet werden (siehe Tabelle 4-80).

Für den Emotionalen Funktionsstatus des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigten nach Monat eins 22,4 % der Patienten und nach Monat zwei 28,9 % der der Patienten in der PRO Analysepopulation der Studie KarMMa klinisch relevante Verbesserungen. In diesem Zeitraum wurden zudem bei deutlich mehr Patienten Verbesserungen als Verschlechterungen nach der Infusion mit Ide-Cel beobachtet. Dieser positive Trend setzte sich im zeitlichen Verlauf konstant bis Monat 21 fort, ist aufgrund der in Tabelle 4-72 dargestellten Rücklaufquoten jedoch nur eingeschränkt interpretierbar. Zugleich konnte bei 59,8 % der Patienten nach Monat eins und bei 60,8 % der Patienten nach Monat zwei eine Stabilisierung der emotionalen Funktion, auch nach der Infusion mit Ide-Cel, beobachtet werden (siehe Tabelle 4-80).

Für den Sozialen Funktionsstatus des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigten nach Monat eins 28,0 % der Patienten und nach Monat zwei 37,1 % der der Patienten in der PRO Analysepopulation der Studie KarMMa klinisch relevante Verbesserungen. In diesem Zeitraum wurden zudem bei deutlich mehr Patienten Verbesserungen als Verschlechterungen nach der Infusion mit Ide-Cel beobachtet. Dieser positive Trend setzte sich im zeitlichen Verlauf konstant bis Monat 24 bzw. bis zur PD fort, ist aufgrund der in Tabelle 4-72 dargestellten Rücklaufquoten jedoch nur eingeschränkt interpretierbar. Zugleich konnte bei 35,5 % der Patienten nach Monat eins und bei 43,3 % der Patienten nach Monat zwei eine Stabilisierung der sozialen Funktion, auch nach der Infusion mit Ide-Cel, beobachtet werden (siehe Tabelle 4-80).

Für die Funktionsskala Zukunftsperspektive des Fragebogens EORTC QLQ-MY20 zeigten nach Monat eins 49,5 % der Patienten und nach Monat zwei 56,3 % der der Patienten in der PRO Analysepopulation der Studie KarMMa klinisch relevante Verbesserungen. In diesem Zeitraum wurden zudem bei deutlich mehr Patienten Verbesserungen als Verschlechterungen nach der Infusion mit Ide-Cel beobachtet. Dieser positive Trend setzte sich im zeitlichen Verlauf konstant bis Monat 24 bzw. bis zur PD fort, ist aufgrund der in Tabelle 4-72 dargestellten Rücklaufquoten jedoch nur eingeschränkt interpretierbar. Zugleich konnte bei 34,6 % der Patienten nach Monat eins und bei 29,2 % der Patienten nach Monat zwei eine Stabilisierung der Zukunftsperspektive, auch nach der Infusion mit Ide-Cel, beobachtet werden (siehe Tabelle 4-81).

Für die Funktionsskala Körperbild des Fragebogens EORTC QLQ-MY20 zeigten nach Monat eins 16,8 % der Patienten und nach Monat zwei 20,8 % der der Patienten in der PRO Analysepopulation der Studie KarMMa klinisch relevante Verbesserungen. In diesem Zeitraum wurden zudem bei gleich vielen oder mehr Patienten Verbesserungen als

Verschlechterungen nach der Infusion mit Ide-Cel beobachtet. Zugleich konnte bei 66,4 % der Patienten nach Monat eins und bei 70,8 % der Patienten nach Monat zwei eine Stabilisierung des Körperbildes, auch nach der Infusion mit Ide-Cel, beobachtet werden (siehe Tabelle 4-81).

Die Responderanalysen für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und -MY20 mit einer MID von zehn Punkten sind nachfolgend in Abbildung 39 bis Abbildung 45 dargestellt.

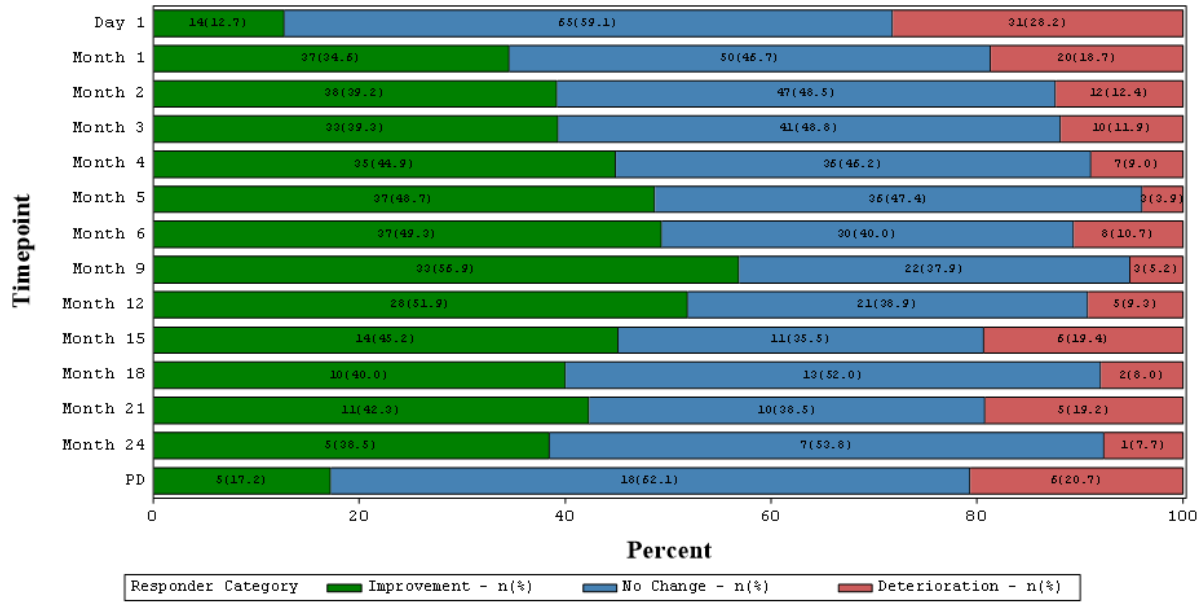


Abbildung 39: Responderanalyse für die **Funktionsskala Allgemeiner Gesundheitszustand des Fragebogens EORTC QLQ-C30** (MID 10 Punkte) für die **PRO Analysepopulation** der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; n: Anzahl Patienten; MID: Minimal Important Difference; n: Anzahl Patienten; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PRO: Patient-Reported Outcome

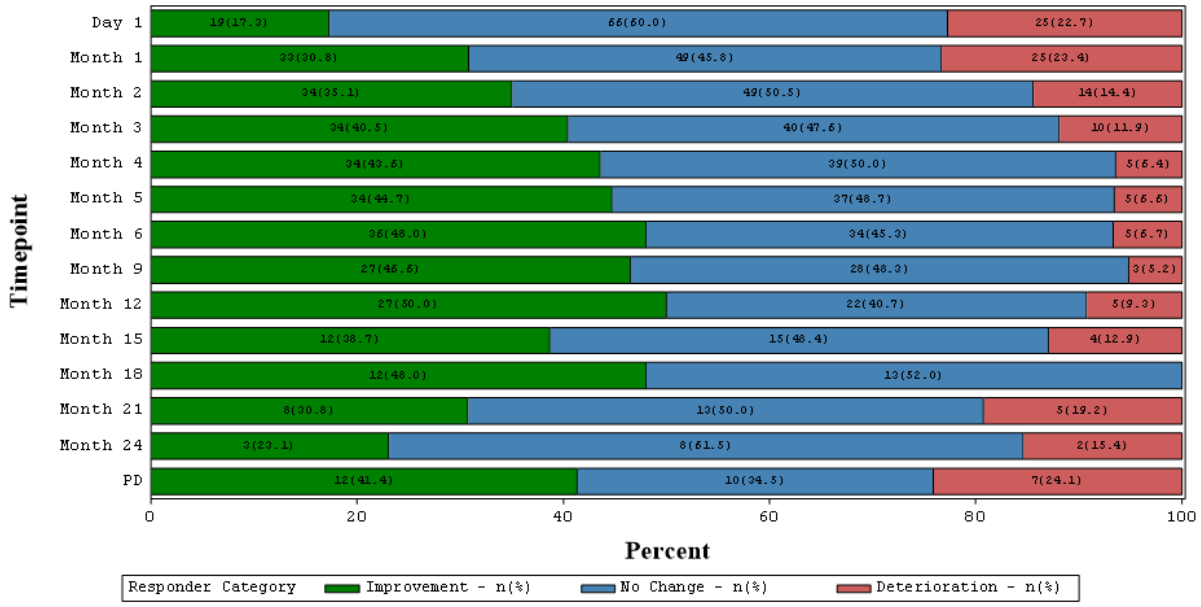


Abbildung 40: Responderanalyse für die **Funktionsskala Physische Funktion des Fragebogens EORTC QLQ-C30** (MID 10 Punkte) für die **PRO Analysepopulation** der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; n: Anzahl Patienten; MID: Minimal Important Difference; n: Anzahl Patienten; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PRO: Patient-Reported Outcome

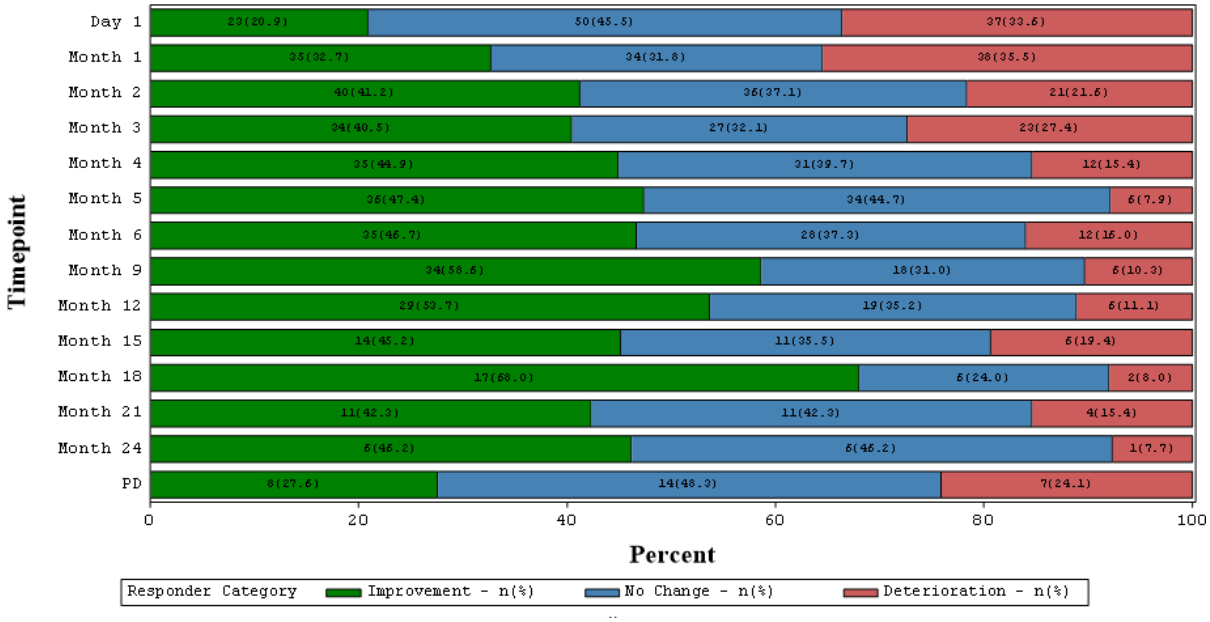


Abbildung 41: Responderanalyse für die **Funktionsskala Rollenfunktion des Fragebogens EORTC QLQ-C30** (MID 10 Punkte) für die **PRO Analysepopulation** der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; n: Anzahl Patienten; MID: Minimal Important Difference; n: Anzahl Patienten; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PRO: Patient-Reported Outcome

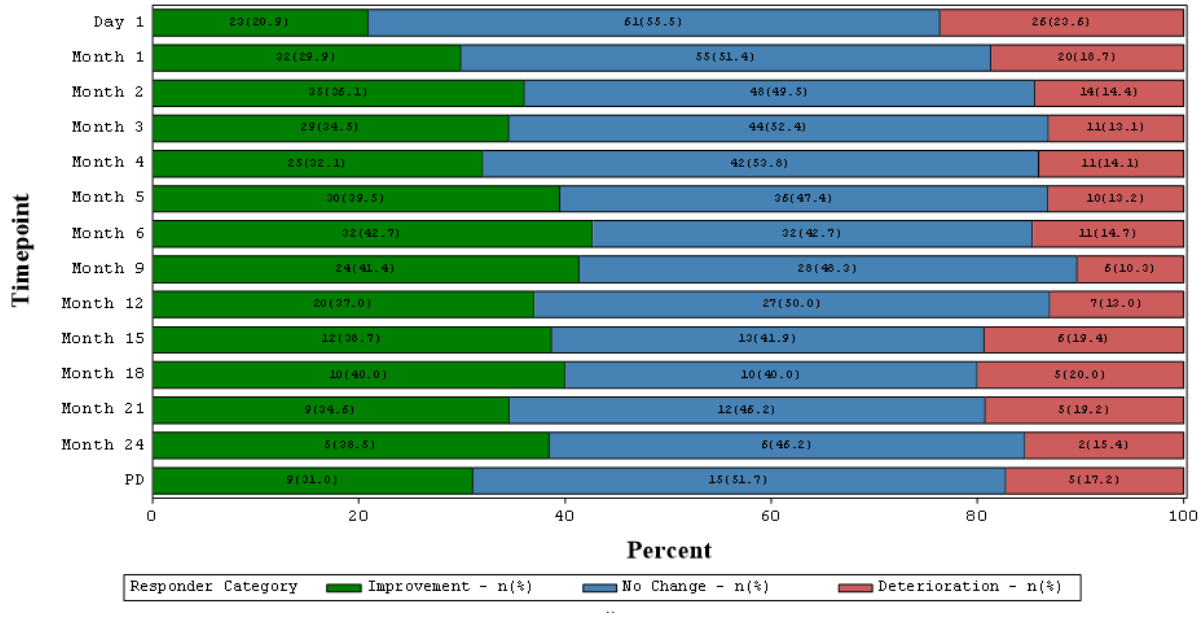


Abbildung 42: Responderanalyse für die **Funktionsskala Kognitive Funktion des Fragebogens EORTC QLQ-C30** (MID 10 Punkte) für die **PRO Analysepopulation** der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; n: Anzahl Patienten; MID: Minimal Important Difference; n: Anzahl Patienten; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PRO: Patient-Reported Outcome

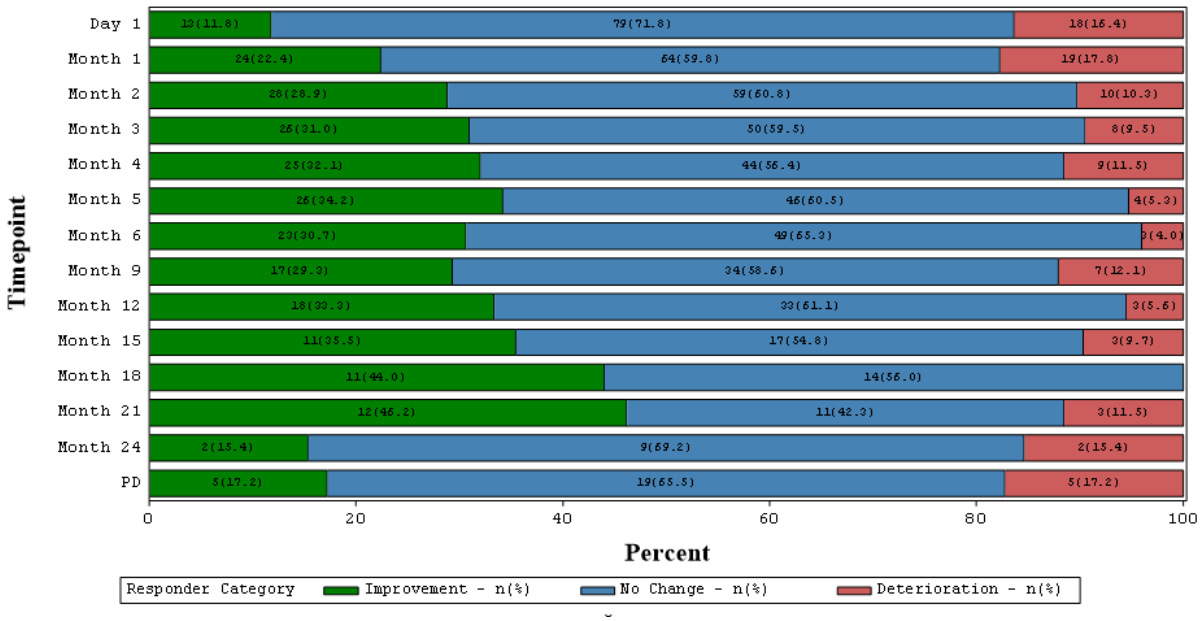


Abbildung 43: Responderanalyse für die **Funktionsskala Emotionale Funktion des Fragebogens EORTC QLQ-C30** (MID 10 Punkte) für die **PRO Analysepopulation** der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; n: Anzahl Patienten; MID: Minimal Important Difference; n: Anzahl Patienten; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PRO: Patient-Reported Outcome

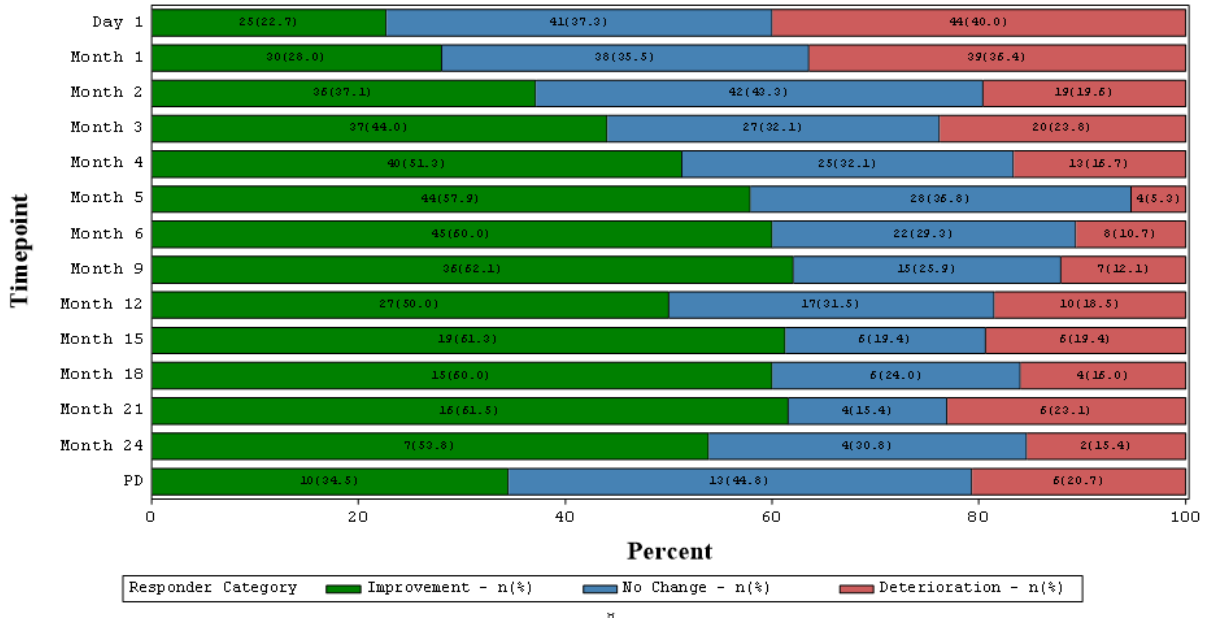


Abbildung 44: Responderanalyse für die **Funktionsskala Soziale Funktion des Fragebogens EORTC QLQ-C30** (MID 10 Punkte) für die **PRO Analysepopulation** der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; n: Anzahl Patienten; MID: Minimal Important Difference; n: Anzahl Patienten; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PRO: Patient-Reported Outcome

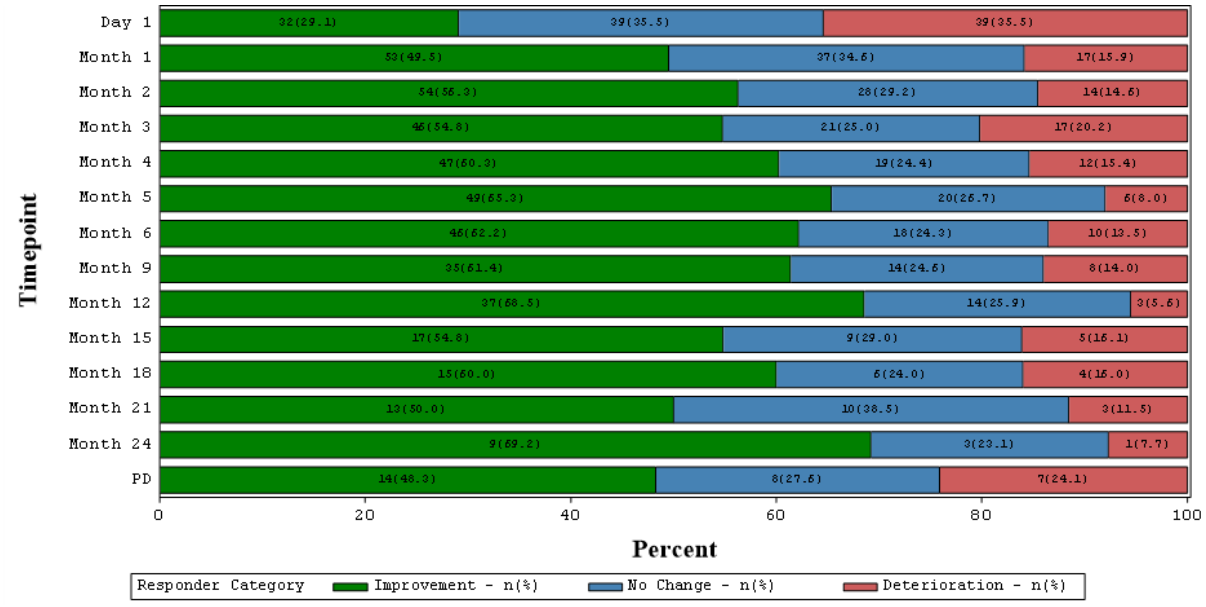


Abbildung 45: Responderanalyse für die **Funktionsskala Zukunftsperspektiven des Fragebogens EORTC QLQ-MY20** (MID 10 Punkte) für die **PRO Analysepopulation** der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)

Abkürzungen: EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; n: Anzahl Patienten; MID: Minimal Important Difference; n: Anzahl Patienten; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PRO: Patient-Reported Outcome

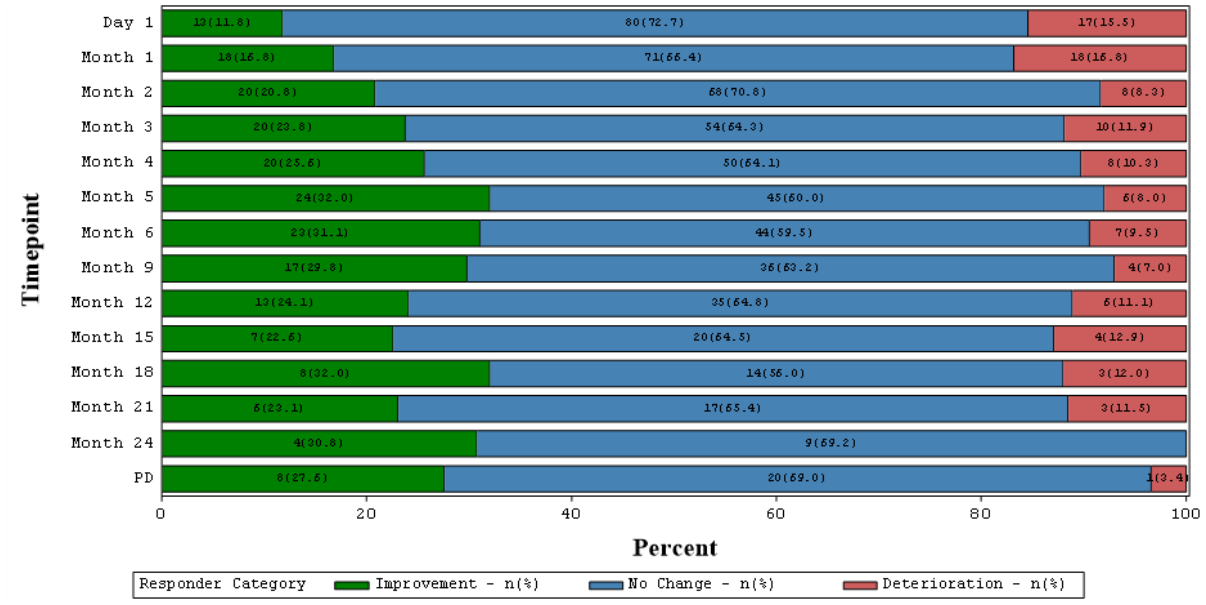


Abbildung 46: Responderanalyse für die **Funktionsskala Körperbild des Fragebogens EORTC QLQ-MY20** (MID 10 Punkte) für die **PRO Analysepopulation** der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)

Abkürzungen: EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; n: Anzahl Patienten; MID: Minimal Important Difference; n: Anzahl Patienten; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PRO: Patient-Reported Outcome

Ergänzende Analyse: Mittlere Veränderung des Scores im Vergleich zu Studienbeginn

Die Verlaufskurven für die mittlere Veränderung der Scorewerte gegenüber Baseline sind nachfolgend für alle Funktionsskalen in Abbildung 47 bis Abbildung 52 dargestellt. Im Mittel sind Verbesserungen gegenüber dem Zustand zu Baseline erkennbar, die über den Studienverlauf annähernd stabil blieben. Die mittleren Scorewerte waren insbesondere für die Funktionsskalen Emotionale Funktion und Kognitive Funktion über den zeitlichen Verlauf sehr stabil. Für die Funktionsskalen Allgemeiner Gesundheitszustand und Zukunftsperspektiven schwanken die mittleren Scorewerte ab Monat zwölf, bei den Funktionsskalen Rollenfunktion und Soziale Funktion ab Monat neun. Insgesamt deuten die Ergebnisse der Analyse darauf hin, dass die Behandlung mit Ide-Cel in der Gesamtheit mit einer Verbesserung bzw. Stabilisierung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert ist.

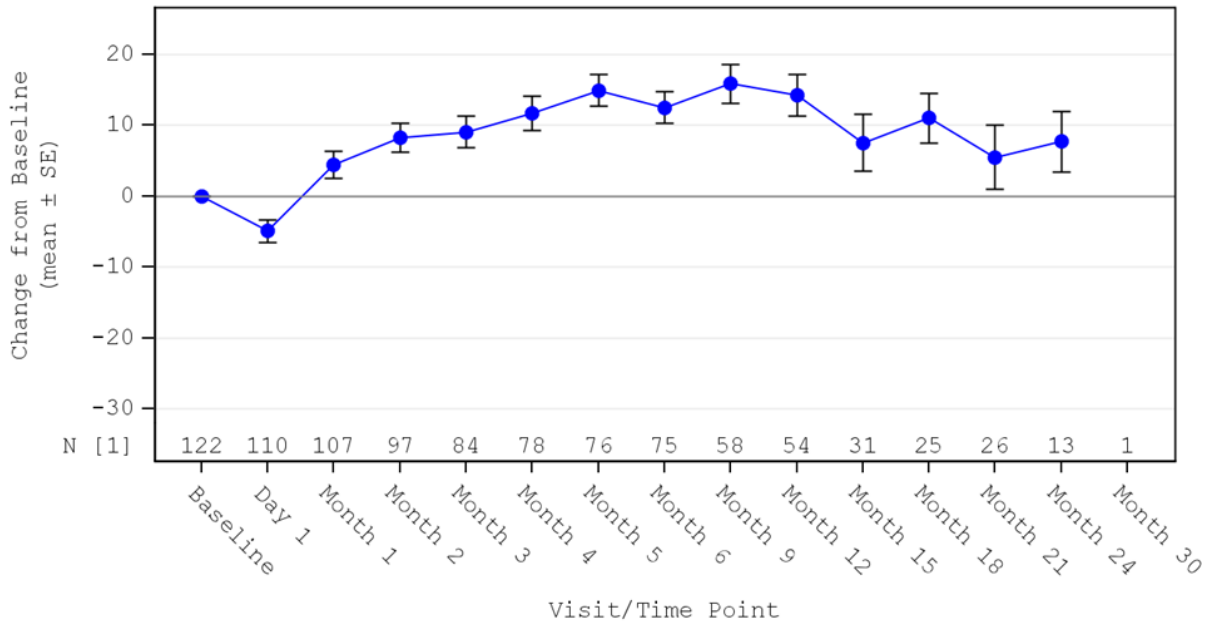


Abbildung 47: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline für die **Funktionsskala Allgemeiner Gesundheitszustand des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für die **PRO Analysepopulation** der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; N: Anzahl Patienten mit auswertbaren Fragebögen; PRO: Patient-Reported Outcome; SE: Standardfehler (Standard Error)

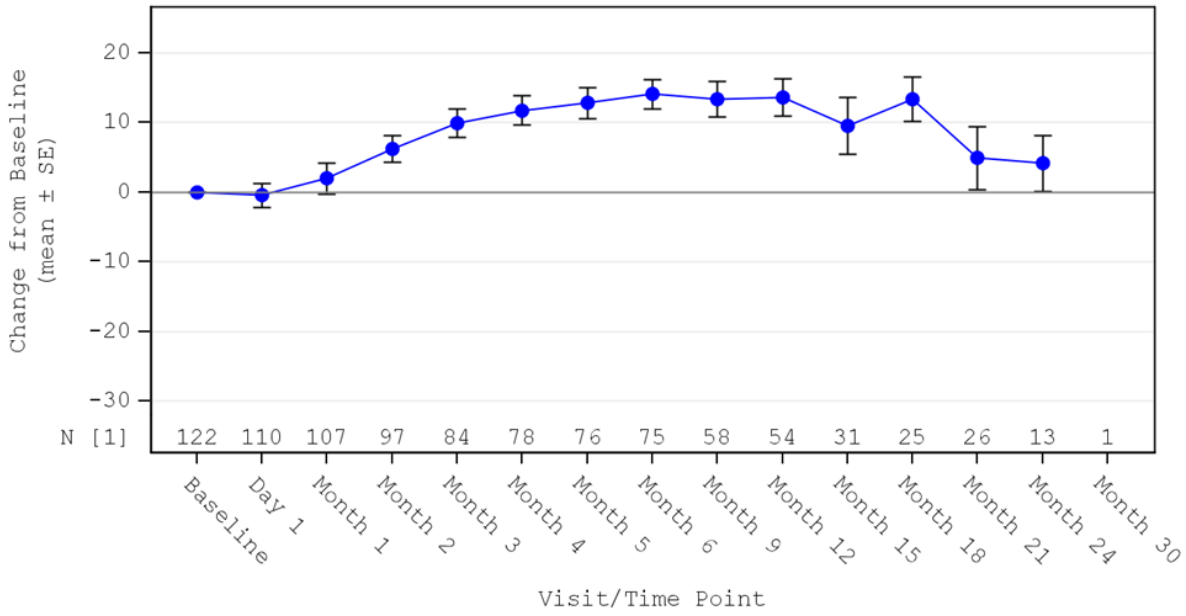


Abbildung 48: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline für die **Funktionsskala Physische Funktion des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für die **PRO Analysepopulation** der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; N: Anzahl Patienten mit auswertbaren Fragebögen; PRO: Patient-Reported Outcome; SE: Standardfehler (Standard Error)

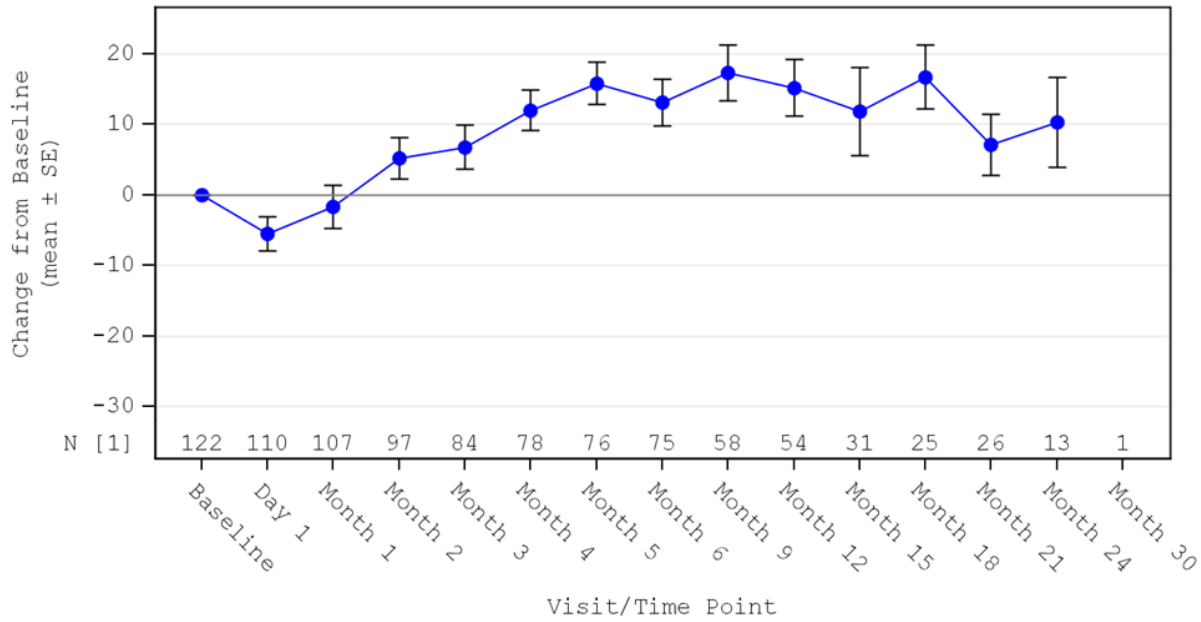


Abbildung 49: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline für die **Funktionsskala Rollenfunktion des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für die **PRO Analysepopulation** der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; N: Anzahl Patienten mit auswertbaren Fragebögen; PRO: Patient-Reported Outcome; SE: Standardfehler (Standard Error)

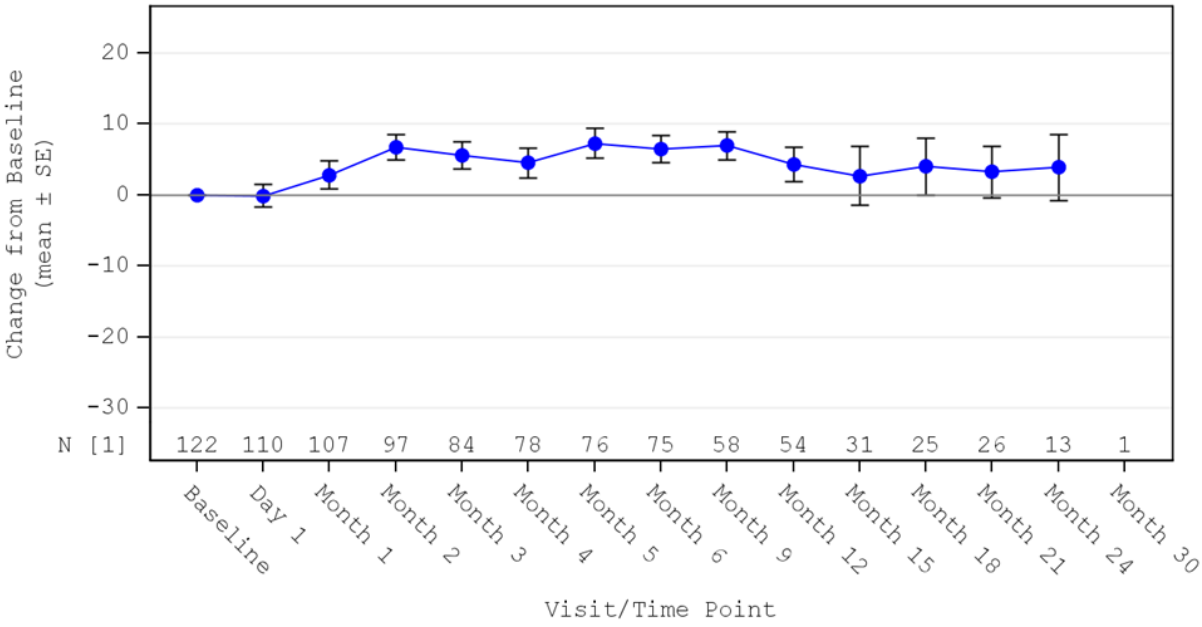


Abbildung 50: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline für die **Funktionsskala Kognitive Funktion des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für die **PRO Analysepopulation** der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; N: Anzahl Patienten mit auswertbaren Fragebögen; PRO: Patient-Reported Outcome; SE: Standardfehler (Standard Error)

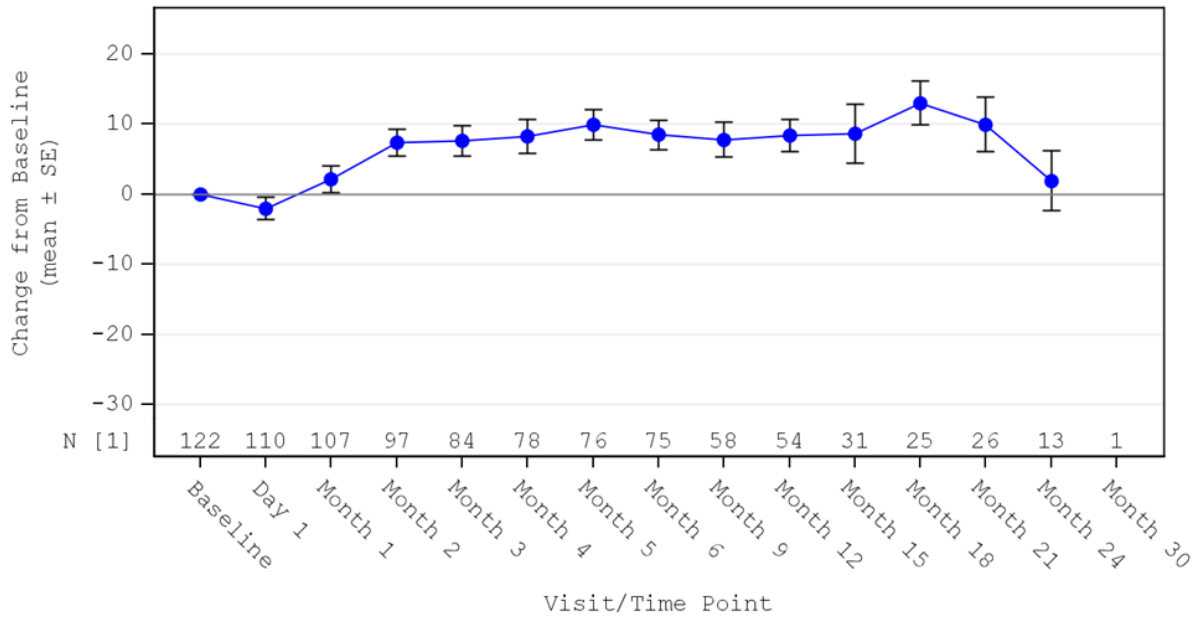


Abbildung 51: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline für die **Funktionsskala Emotionale Funktion des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für die **PRO Analysepopulation** der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; N: Anzahl Patienten mit auswertbaren Fragebögen; PRO: Patient-Reported Outcome; SE: Standardfehler (Standard Error)

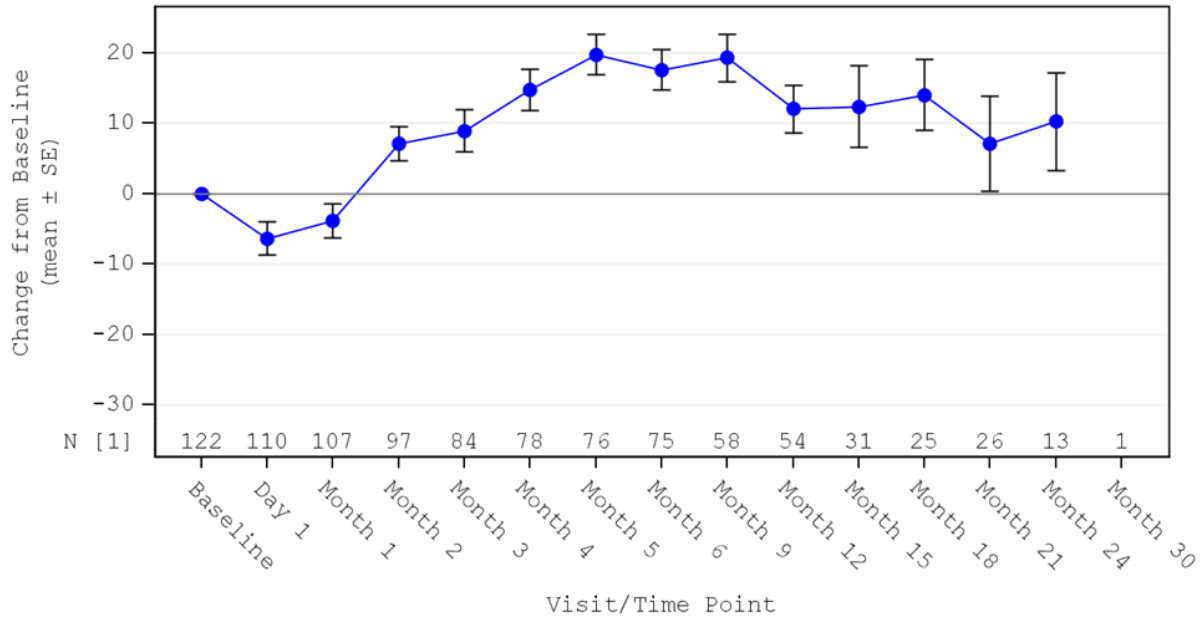


Abbildung 52: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline für die **Funktionsskala Soziale Funktion des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für die **PRO Analysepopulation** der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; N: Anzahl Patienten mit auswertbaren Fragebögen; PRO: Patient-Reported Outcome; SE: Standardfehler (Standard Error)

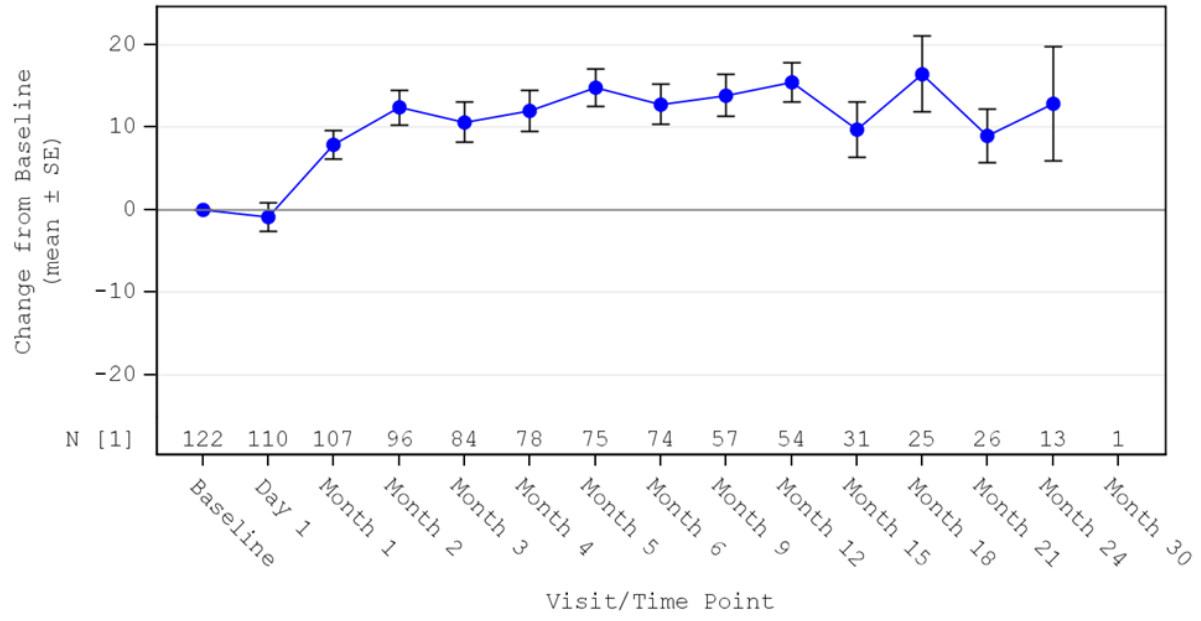


Abbildung 53: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline für die **Funktionsskala Zukunftsperspektiven des Fragebogens EORTC QLQ-MY20** für die **PRO Analysepopulation** der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)

Abkürzungen: EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; N: Anzahl Patienten mit auswertbaren Fragebögen; PRO: Patient-Reported Outcome; SE: Standardfehler (Standard Error)

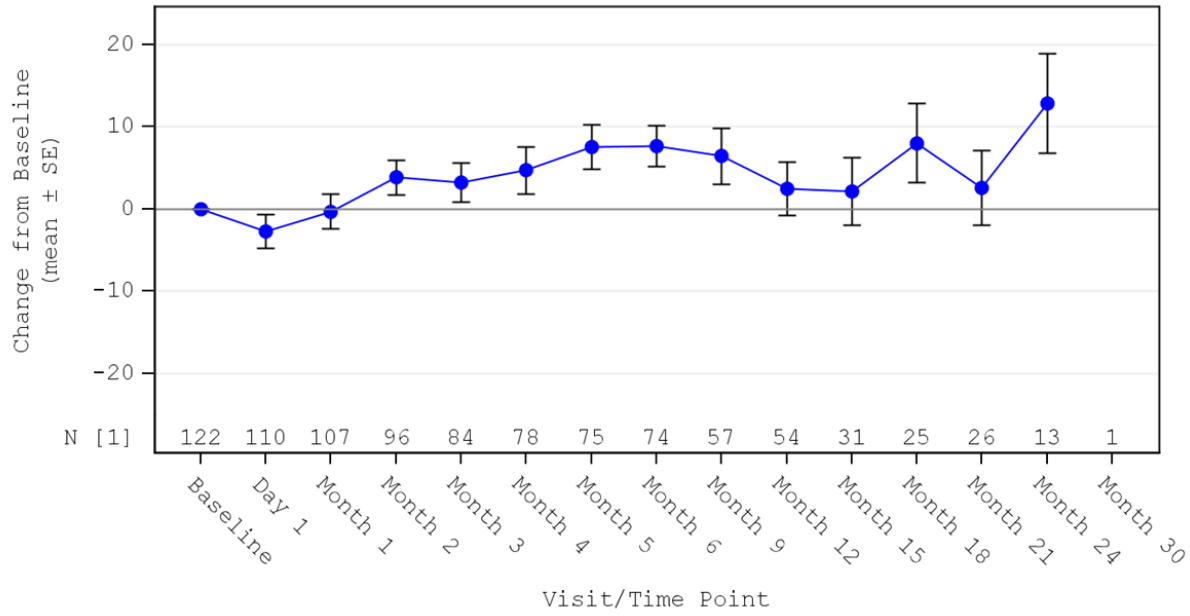


Abbildung 54: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte im Vergleich zu Baseline für die **Funktionsskala Körperbild des Fragebogens EORTC QLQ-MY20** für die **PRO Analysepopulation** der **Studie KarMMa** (Datenschnitt 21.12.2020)

Abkürzungen: EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; N: Anzahl Patienten mit auswertbaren Fragebögen; PRO: Patient-Reported Outcome; SE: Standardfehler (Standard Error)

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie KarMMa wurde u. a. in Deutschland und primär in westlichen Industrieländern durchgeführt, in denen der medizinische Versorgungsstandard mit dem in Deutschland vergleichbar ist. Es gibt zudem keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Studienergebnisse auch unter Berücksichtigung der demographischen Daten und der Charakteristika der eingeschlossenen Patienten im Rahmen der Unsicherheit grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.3.3.7 Verträglichkeit – 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 4-81: Operationalisierung von Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KarMMa	Analysepopulation: Alle Patienten wurden hinsichtlich des Auftretens von UE untersucht. Patienten, für welche mehrere Ereignisse für den gleichen PT dokumentiert wurden, wurden nur einmal pro SOC und PT gezählt. Für Patienten, die eine Wiederbehandlung mit Ide-Cel erhielten, wurden UE, die nach der Wiederbehandlung auftraten, separat erfasst. Ein UE wurde definiert als jedes gesundheitsschädliche, unbeabsichtigte, unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Patienten während der Studie auftrat oder sich verschlimmerte. Folgende Berichtszeiträume wurden für die Nutzenbewertung dargestellt: Leukapherese Analyse-Set (ITT): • Leukapherese bis LDC Ide-Cel behandelte Population: • LDC bis zur Infusion mit Ide-Cel • Bei oder nach der Infusion mit Ide-Cel bis Ende des Follow-Up entsprechend des Zeitpunktes des Datenschnitts • LDC bis Ende des Follow-Up entsprechend des Zeitpunktes des Datenschnitts. Die Dauern dieser Berichtszeiträume sind für den Datenschnitt vom 21.12.2020 in Tabelle 4-82 dargestellt. Von der Leukapherese bis zur LDC wurden nur UE, welche in Zusammenhang mit den nach dem Protokoll vorgeschriebenen Verfahren stehen, und alle SUE erfasst. Alle für die Nutzenbewertung dargestellten Analysen zur Verträglichkeit umfassen Anzeichen und Symptome für Neurotoxizität. Alle UE wurden gemäß MedDRA Version 22.0 kodiert und für die verschiedenen SOC, PT und Zeiträume zusammengefasst. Die Schwere der UE wurde vom Prüfarzt 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. Analysen: Folgende Hauptanalysen zur Verträglichkeit wurden erfasst und für die Nutzenbewertung dargestellt: • Jegliche UE • Jegliche SUE • Jegliche schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) • Häufige UE nach SOC und PT[a] • Häufige SUE nach SOC und PT[b] • Häufige schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT[b] • UESI: o Zytokin-Freisetzungssyndrom: PT Zytokin-Freisetzungssyndrom o Neurologische Toxizität – Fokussiert: ▪ Ausgewählte PTs der neurotoxikologischen Ereignisse, die von Celgene unter Berücksichtigung der biologischen/pharmakologischen Plausibilität einer Arzneimittel-Ereignis-Beziehung bestimmt wurden

Studie	Operationalisierung
	▪ Bekannte Neurotoxizitäten, die im Zusammenhang mit dieser Medikamentenklasse berichtet wurden und mit den veröffentlichten Richtlinien für CAR-T-Enzephalopathie übereinstimmen, sowie nach klinischer Beurteilung o Neurologische Toxizität – Breit: Alle PTs innerhalb der primären und sekundären SOC Erkrankungen des Nervensystems und Psychiatrische Erkrankungen o Infektionen – Gesamt: PTs innerhalb der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie der HLGT bakterielle infektiöse Erkrankungen, Infektionserkrankungen durch Pilze, Infektionserkrankungen durch Viren, und Infektionen mit nicht-spezifizierten Erregern. ▪ Infektionen – Bakteriell ▪ Pilzinfektionen ▪ Infektionen – Viral ▪ Infektionen – Erreger nicht spezifiziert o Zytopenie – Gesamt: Subgruppen der Anämie, Lymphopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie und Panzytopenie. Diese Subgruppen bestehen aus ad-hoc Listen von PTs und repräsentieren nicht einzelne UE nach PTs. ▪ Zytopenie – Anämie ▪ Zytopenie – Lymphopenie ▪ Zytopenie – Neutropenie ▪ Zytopenie – Thrombozytopenie ▪ Zytopenie – Panzytopenie o MAS: PT Hämophagozytische Lymphohistiozytose o Autoimmunerkrankungen: HLGT Vaskulitiden und ad-hoc PT Erythema nodosum o Neue Malignität: Alle Sub-SMQ der SMQ Malignitäten ausgenommen der PTs Plasmazellleukämie, Plasmazellleukämie in Remission, Plasmazellmyelom, Plasmazellmyelom in Remission, Plasmazellmyelom Rezidiv, Plasmozytom, Aufflackern der Tumorerkrankung, Tumorschmerz, und einschließlich der ad-hoc PT Myelodysplastisches Syndrom • Schwerwiegende UESI • Schwere UESI (UESI mit CTCAE Grad ≥ 3) Jede neue bösartige Erkrankung oder eine neue Diagnose einer autoimmunähnlichen, rheumatologischen oder hämatologischen Erkrankung, schwere UE des CRS und MAS, Neurotoxitzität und Infektionen wurden gemäß Studienprotokoll als medizinische wichtige UESI erachtet. 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. Die UE nach PT, die eine Progression des Multiplen Myeloms (UE nach PT Progression einer bösartigen Neubildung, Knochenmetastasen, Plasmazellleukämie und Plasmazellmyelom) darstellen, wurden in der Analyse nicht berücksichtigt. <u>Datenschnitt:</u> Es wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 21.12.2020 dargestellt.

CRB-401	Analysepopulation: Alle Patienten wurden hinsichtlich des Auftretens von UE untersucht. Patienten, für welche mehrere Ereignisse für den gleichen PT dokumentiert wurden, wurden nur einmal pro SOC und PT gezählt. Ein UE war definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei der Therapie auftrat, unabhängig davon, ob es in einem kausalen Zusammenhang mit der Therapie gesehen wurde oder nicht. Folgende Berichtszeiträume wurden für die Nutzenbewertung dargestellt: Leukapherese Analyse-Set (ITT): • Leukapherese bis LDC Ide-Cel behandelte Population: • LDC bis zur Infusion mit Ide-Cel • Bei oder nach der Infusion mit Ide-Cel bis Ende des Follow-Up entsprechend des Zeitpunkts des Datenschnitts • LDC bis Ende des Follow-Up entsprechend des Zeitpunkts des Datenschnitts Die Dauern dieser Beobachtungszeiträume sind für den Datenschnitt vom 07.04.2020 in Tabelle 4-82 dargestellt. Alle für die Nutzenbewertung dargestellten Analysen zur Verträglichkeit umfassen neurologische Anzeichen und Symptome. Alle UE wurden gemäß MedDRA Version 22.0 kodiert und für die verschiedenen SOC, PT und Zeiträume zusammengefasst. Die Schwere der UE wurde vom Prüfarzt 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 einer Modifikation der NCI CTCAE CRS Bewertungsskala bewertet (Lee 2014). Symptome des CRS wurden nach den NCI CTCAE Version 4.03 klassifiziert. Es wurde zudem das Auftreten von Ereignissen der Neurotoxizität untersucht. Dabei wurden relevante und bekannte PT zusammengefasst. Die Zusammenstellung stützte sich im Wesentlichen auf die PT, die bekanntermaßen mit einer Therapie mit CAR-T-Zellen im Zusammenhang stehen. Analysen Folgende Hauptanalysen zur Verträglichkeit wurden erfasst und für die Nutzenbewertung dargestellt: • Jegliche UE • Jegliche SUE • Jegliche schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) • Häufige UE nach SOC und PT[a] • Häufige SUE nach SOC und PT[b] • Häufige schwere UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PTb • UESI: o Zytokin-Freisetzungssyndrom: PT Zytokin-Freisetzungssyndrom o Infektionen – Gesamt: Alle PTs innerhalb der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen o Neurologische Toxizität – Breit: Alle PTs innerhalb der primären und sekundären SOC Erkrankungen des Nervensystems und Psychiatrische Erkrankungen o Neurologische Toxizität – Fokussiert: ▪ Ausgewählte PTs der neurotoxikologischen Ereignisse, die von Celgene unter Berücksichtigung der biologischen/pharmakologischen Plausibilität einer Arzneimittel-Ereignis-Beziehung bestimmt wurden ▪ Bekannte neurologische Toxizitäten, die im Zusammenhang mit dieser Medikamentenklasse berichtet wurden und mit den veröffentlichten Richtlinien für CAR-T-Enzephalopathie übereinstimmen, sowie nach klinischer Beurteilung

Studie	Operationalisierung
	○ Infektionen – Bakteriell ○ Pilzinfektionen ○ Infektionen – Viral ○ Infektionen – Erreger unspezifiziert ○ Zytopenie – Gesamt ▪ Zytopenie – Anämie ▪ Zytopenie – Lymphopenie ▪ Zytopenie – Neutropenie ▪ Zytopenie – Thrombozytopenie ▪ Zytopenie – Panzytopenie ○ MAS: PT Hämophagozytische Lymphohistiozytose ○ Autoimmunerkrankungen: HLGT Autoimmunerkrankungen, High Level Terms (Begriffe hoher Ebene, HLT) Vaskulitiden und ad-hoc PT Erythema nodosum ○ Neue Malignität: Alle Sub-Standardised MedDRA Queries (SMQ) der SMQ Malignitäten • Schwerwiegende UESI • Schwere UESI (UESI mit CTCAE Grad ≥ 3) Eine sekundäre bösartige Erkrankung, eine neue Diagnose oder eine Verschlimmerung einer autoimmunähnlichen, rheumatologischen Erkrankung, eine neue Diagnose einer hämatologischen Erkrankung und schwere UE des CRS, MAS, Neurotoxitzität und Infektionen wurden als medizinische wichtige UESI erachtet. 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. Die UE nach PT, die eine Progression des Multiplen Myeloms (UE nach PT Progression einer bösartigen Neubildung, Knochenmetastasen, Plasmazellleukämie und Plasmazellmyelom) darstellen, wurden in der Analyse nicht berücksichtigt. <u>Datenschnitt:</u> Es wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 07.04.2020 dargestellt.

a: Als häufig wurden solche Ereignisse betrachtet, die bei mindestens 10 % der Patienten aus der Ide-Cel behandelten-Population in einem Berichtszeitraum aufgetreten sind.

b: Als häufig wurden solche Ereignisse betrachtet, die bei mindestens 5 % der Patienten aus der Ide-Cel behandelten-Population in einem Berichtszeitraum aufgetreten sind.

Abkürzungen: CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HLGT: Gruppenbezeichnung der hohen Ebene (High Level Group Term); HLT: Begriffe hoher Ebene (High Level Terms); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); MAS: Makrophagen Aktivierungssyndrom (Macrophage Activation Syndrom), MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (Adverse Event of Special Interest)

Tabelle 4-82: **Dauer der Beobachtungszeiträume** zur Verträglichkeit für die **Studien KarMMa und CRB-401**

Studie				
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)				
	Leukapherese Analyse-Set (ITT)[a]	**Ide-Cel behandelte Population[a]**		
	Leukapherese bis LDC (Monate) (N = 136)	**LDC bis Infusion mit Ide-Cel (Tage) (N = 124)**	**Bei oder nach der Infusion mit Ide-Cel bis Ende des Follow-Up (Monate) (N = 124)**	**LDC bis Ende des Follow-Up (Monate) (N = 124)**
MW	1,2	5,2	18,2	18,4
Median	1,1	5,0	20,1	20,2
CRB-401 (Datenschnitt 07.04.2020)				
	Leukapherese Analyse-Set (ITT)[b, c]	**Ide-Cel behandelte Population[b, c]**		
	Leukapherese bis LDC (Monate) (N = 42)	**LDC bis Infusion mit Ide-Cel (Tage) (N = 38)**	**Bei oder nach der Infusion mit Ide-Cel bis Ende des Follow-Up (Monate) (N = 38)**	**LDC bis Ende des Follow-Up (Monate) (N = 38)**
MW	1,1	5,1	13,0	13,1
Median	1,0	5,0	11,3	11,4

a: Für Patienten, die Ide-Cel in einem Dosisbereich von 300 – 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen erhalten haben (Ide-Cel behandelte Population) bzw. für diesen Dosisbereich vorgesehen waren (Leukapherese Analyse-Set (ITT)).

b: Kombinierte Daten Teil A + Teil B

c: Für Patienten, die Ide-Cel in der Dosisstufe 450 x 10^6 CAR-positive T-Zellen erhalten haben (Ide-Cel behandelte Population) bzw. für diese Dosisstufe vorgesehen waren (Leukapherese Analyse-Set (ITT)).

Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation

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.

Bei den Studien KarMMa und CRB-401 handelt es sich um nicht-randomisierte, einarmige, offene Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studien nicht angezeigt.

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.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-83: Ergebnisse zu **Jegliche unerwünschte Ereignisse** nach NCI CTCAE Kriterien für die **Studien KarMMa und CRB-401**

Studie				
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)				
	Leukapherese Analyse-Set (ITT)[a] (N = 136)	**Ide-Cel behandelte Population[a] (N = 124)**		
	Leukapherese bis LDC	**LDC bis Infusion mit Ide-Cel**	**Bei oder nach der Infusion mit Ide-Cel bis Ende des Follow-Up**	**LDC bis Ende des Follow-Up**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Patienten mit mindestens einem UE aller Grade nach CTCAE	72 (52,9)	107 (86,3)	124 (100,0)	124 (100,0)
Patienten mit mindestens einem SUE aller Grade nach CTCAE	30 (22,1)	8 (6,5)	86 (69,4)	86 (69,4)
Patienten mit mindestens einem schweren UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3)	48 (35,3)	67 (54,0)	123 (99,2)	123 (99,2)

CRB-401 (Datenschnitt 07.04.2020)				
	Leukapherese Analyse-Set (ITT)[b, c] (N = 42)	**Ide-Cel behandelte Population[b, c] (N = 38)**		
	Leukapherese bis LDC	**LDC bis Infusion mit Ide-Cel**	**Bei oder nach der Infusion mit Ide-Cel bis Ende des Follow-Up**	**LDC bis Ende des Follow-Up**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Patienten mit mindestens einem UE aller Grade nach CTCAE	31 (73,8)	37 (97,4)	38 (100,0)	38 (100,0)
Patienten mit mindestens einem SUE aller Grade nach CTCAE	7 (16,7)	1 (2,6)	29 (76,3)	29 (76,3)
Patienten mit mindestens einem schweren UE (UE mit CTCAE Grad ≥ 3)	13 (31,0)	25 (65,8)	37 (97,4)	37 (97,4)

a: Für Patienten, die Ide-Cel in einem Dosisbereich von 300 – 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen erhalten haben (Ide-Cel behandelte Population) bzw. für diesen Dosisbereich vorgesehen waren (Leukapherese Analyse-Set (ITT)).

b: Kombinierte Daten für Teil A + B

c: Für Patienten, die Ide-Cel in der Dosisstufe 450 x 10^6 CAR-positive T-Zellen erhalten haben (Ide-Cel behandelte Population) bzw. für diese Dosisstufe vorgesehen waren (Leukapherese Analyse-Set (ITT)).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Event; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NCI: National Cancer Institute; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

In der Zusammenschau zeigte sich in beiden Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 ein für eine CAR-T-Zelltherapie bekanntes und zu erwartendes Sicherheitsprofil. Die Mehrzahl der Nebenwirkungen konnten gut behandelt werden und traten nicht dauerhaft auf. In beiden Studien wurde für alle Patienten der Ide-Cel behandelten Population, im Zeitraum von der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy, LDC) bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase, mindestens ein UE berichtet. Der Anteil der Patienten mit SUE lag in der Studie KarMMa bei 69,4 % und in der Studie CRB-401 bei 76,3 %. Bei 99,2 % der Patienten in der Studie KarMMa und 97,4 % der Patienten in der Studie CRB-401 traten UE vom CTCAE Grad ≥ 3 auf (siehe Tabelle 4-83). Bei den schweren UE mit CTCAE Grad ≥ 3 handelt es sich mehrheitlich um Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (KarMMa: 97,6 % bzw. CRB-401: 94,7 %), und dabei insbesondere um Neutropenie, Anämie oder Thrombozytopenie (siehe Tabelle 4-88 und Tabelle 4-90). Diese unerwünschten hämatologischen Ereignisse stellen, in der Indikation des Multiplen Myeloms, bekannte und im Versorgungsalltag behandelbare Nebenwirkungen dar. Die häufigsten UE – unabhängig vom Schweregrad – waren Neutropenien (KarMMa: 93,5 % bzw. CRB-401: 92,1 %), das Zytokin-Freisetzungssyndrom (84,7 % bzw. 92,1 %), Anämien (71,8 % bzw. 81,6 %) und Thrombozytopenien (65,3 % bzw. 76,3 %) (siehe Tabelle 4-84). Mit Ausnahme

des Zytokin-Freisetzungssyndroms, das mehrheitlich mit CTCAE Grad 1 und 2, als nicht schwer klassifiziert wurde (KarMMa: 5,6 % mit CTCAE Grad ≥ 3 bzw. CRB-401: 7,9 % mit CTCAE Grad ≥ 3), wurden die genannten häufigen UE überwiegend als schwer eingestuft (siehe Tabelle 4-88, Tabelle 4-89).

Die Ergebnisse zu jeglichen unerwünschten Ereignissen gemäß NCI CTCAE Kriterien für die Studien KarMMa und CRB-401 sind in Tabelle 4-83 dargestellt. In der Studie KarMMa wiesen zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 21.12.2020 alle Patienten der **Ide-Cel behandelten Population** im Zeitraum von der LDC bis Ende des Follow-Up mindestens ein UE auf. Bei 69,4 % der **Ide-Cel behandelten Population** wurde mindestens ein SUE und bei 99,2 % ein schweres UE für diesen Zeitraum dokumentiert. Im Zeitraum von der Leukapherese bis zur LDC wurde bei 52,9 % der Patienten des **Leukapherese Analyse-Set (ITT)** mindestens ein UE, bei 22,1 % mindestens ein SUE und bei 35,3 % ein schweres UE dokumentiert. Im Zeitraum von der LDC bis zur Infusion mit Ide-Cel trat bei 86,3 % der Patienten in der **Ide-Cel behandelten Population** ein UE auf, bei 6,5 % der Patienten ein SUE und bei 54,0 % ein schweres UE.

In der Studie CRB-401 wiesen zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 07.04.2020 ebenfalls alle Patienten der **Ide-Cel behandelten Population** im Zeitraum von der LDC bis Ende des Follow-Up ein UE auf. Bei 76,3 % der Patienten in der **Ide-Cel behandelten Population** wurde mindestens ein SUE und bei 97,4 % ein schweres UE dokumentiert. Im Zeitraum von der Leukapherese bis zur LDC wurde bei 73,8 % der Patienten des **Leukapherese Analyse-Set (ITT)** mindestens ein UE dokumentiert, bei 16,7 % mindestens ein SUE und bei 31,0 % ein schweres UE. Im Zeitraum von der LDC bis zur Infusion mit Ide-Cel trat bei 97,4 % der Patienten in der **Ide-Cel behandelten Population** ein UE auf, bei 2,6 % der Patienten ein SUE und bei 65,8 % ein schweres UE.

Die Ergebnisse zu UE nach SOC und PT sind für die Studien KarMMa und CRB-401 in Tabelle 4-84 bis Tabelle 4-89 dargestellt. In der Studie KarMMa waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 21.12.2020 die am häufigsten dokumentierten UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC, die bei mindestens 10 % der Pateinten der **Ide-Cel behandelten Population** im Berichtszeitraum LDC bis Ende des Follow-Up auftraten: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (98,4 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (89,5 %), Erkrankungen des Immunsystems (88,7 %), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (81,5 %), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (79,0 %) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (70,2%) (siehe Tabelle 4-84). Die häufigsten auftretenden UE nach PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in der Ide-Cel behandelten Population im selben Zeitraum auftraten, waren Neutropenien (93,8 %), das Zytokin-Freisetzungssyndrom (84,7 %), Anämien (71,8 %) und Thrombozytopenien (65,3 %). Die Analyse der häufigsten UE nach SOC in den Berichtszeiträumen des Leukapherese-Set (ITT) und der Ide-Cel behandelten Population (LDC bis Follow-Up) zeigt eine generelle Übereinstimmung der Kategorien in den häufigsten UE nach SOC in beiden Berichtszeiträumen, jedoch mit deutlich geringeren Anteilen an Patienten im Berichtszeitraum des Leukapherese-Sets (ITT). Eine Ausnahme stellt das UE nach SOC Erkrankungen des Immunsystems mit den UEs nach PT Zytokin-Freisetzungssyndrom und

Hypogammaglobinämie dar, welche nicht im Berichtszeitraum des Leukapherese-Sets (ITT) beobachtet werden (siehe Tabelle 4-84).

Die Ergebnisse zu den häufigsten UE nach SOC der Studie CRB-401 zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 07.04.2020 sind vergleichbar mit den Ergebnissen der Studie KarMMa. Bei 94,7 % trat eine Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems in der **Ide-Cel behandelten Population** im Zeitraum von der LDC bis Ende des Follow-Up auf. Weitere häufige UE wurden für diesen Berichtszeitraum aus den folgenden SOC berichtet: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (94,7 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (94,7 %), Erkrankungen des Immunsystems (92,1 %), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (89,5 %), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (84,2 %), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (81,6 %) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (78,9%) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (76,3%). Die häufigsten UE nach PT waren Neutropenie und das Zytokin-Freisetzungssyndrom (beide 92,1 %), Anämien (81,6 %) und Thrombozytopenien (76,3%) (siehe Tabelle 4-85).

69,4 % der Patienten **der Ide-Cel behandelte Population** in der Studie KarMMa hatten im Berichtszeitraum von der LDC bis Ende des Follow-Up ein SUE (unabhängig vom Schweregrad), das bei mindestens 5 % der Patienten auftrat. Am häufigsten traten die SUE nach SOC wie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (28,2 %), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (21,8 %) und Erkrankungen des Immunsystems (16,9 %) auf. Die häufigsten berichteten UE nach PT für diesen Berichtszeitraum waren das Zytokin-Freisetzungssyndrom (16,1 %) (siehe Tabelle 4-86).

Die Ergebnisse der Studie CRB-401 zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 07.04.2020 zeigen hier vergleichbare Ergebnisse. Insgesamt traten bei 76,3 % der Patienten mindestens ein SUE unabhängig vom Schweregrad auf. Die häufigsten SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten im Berichtszeitraum LDC bis Ende des Follow-Up in der **Ide-Cel behandelte Population** auftraten, waren SUE nach den SOC wie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (26,3 %), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (18,4 %) und Erkrankungen des Immunsystems (18,4 %) berichtet. Die häufigsten berichteten PT für diesen Zeitraum waren das Zytokin-Freisetzungssyndrom (18,4 %) und Fieber (10,5 %) (siehe Tabelle 4-87).

Für die schweren UE mit CTCAE Grad ≥ 3, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten, wurden in der Studie KarMMa zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 21.12.2020 am häufigsten schwere UE aus den folgenden SOC für die **Ide-Cel behandelte Population** für den Berichtszeitraum LDC bis Ende des Follow-Up berichtet: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (97,6 %), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (34,7 %) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (26,6 %). Die häufigsten dokumentierten schweren UE nach PT für diesen Berichtszeitraum waren Neutropenie (91,1 %), Anämien (63,7 %) und Thrombozytopenien (53,2 %) (siehe Tabelle 4-94).

Die Studie CRB-401 zeigte zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 07.04.2020 vergleichbare Ergebnisse für die schweren UE mit CTCAE Grad ≥ 3, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten. Die häufigsten berichteten schweren UE für die **Ide-Cel behandelte Population** und den Berichtszeitraum LDC bis Ende des Follow-Up waren aus den SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (94,7 %), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (34,2 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (26,3 %) und Untersuchungen (26,3 %). Die am häufigsten berichteten schweren UE nach PT für diesen Berichtszeitraum waren Neutropenie (89,5 %), Anämien (65,8 %) und Leukopenien (60,5 %) und Thrombozytopenie (55,3%) (siehe Tabelle 4-95).

Tabelle 4-84: Ergebnisse zu **Unerwünschten Ereignissen** (unabhängig vom Schweregrad), **die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten** nach SOC und PT für die **Studie KarMMa**

Studie				
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)				
	Leukapherese Analyse-Set (ITT)[a]	**Ide-Cel behandelte Population[a]**		
	(N = 136)	**(N = 124)**		
	Leukapherese bis LDC	**LDC bis Infusion mit Ide-Cel**	**Bei oder nach der Infusion mit Ide-Cel**	**LDC bis Ende des Follow-Up**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Patienten mit mindestens einem UE unabhängig vom Schweregrad	72 (52,9)	107 (86,3)	124 (100,0)	124 (100,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	41 (30,1)	70 (56,5)	120 (96,8)	122 (98,4)
Neutropenie	15 (11,0)	38 (30,6)	113 (91,1)	116 (93,5)
Anämie	24 (17,6)	36 (29,0)	86 (69,4)	89 (71,8)
Thrombozytopenie	23 (16,9)	28 (22,6)	78 (62,9)	81 (65,3)
Leukopenie	7 (5,1)	31 (25,0)	52 (41,9)	55 (44,4)
Lymphopenie	8 (5,9)	25 (20,2)	34 (27,4)	37 (29,8)
Febrile Neutropenie	2 (1,5)	1 (0,8)	19 (15,3)	20 (16,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (11,8)	68 (54,8)	94 (75,8)	111 (89,5)
Brechreiz	7 (5,1)	44 (35,5)	36 (29,0)	70 (56,5)
Diarrhö	2 (1,5)	11 (8,9)	43 (34,7)	51 (41,1)
Obstipation	2 (1,5)	19 (15,3)	21 (16,9)	36 (29,0)
Erbrechen	2 (1,5)	7 (5,6)	20 (16,1)	26 (21,0)
Erkrankungen des Immunsystems	0	1 (0,8)	110 (88,7)	110 (88,7)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	0	0	105 (84,7)	105 (84,7)
Hypogammaglobulinämie	0	1 (0,8)	26 (21,0)	27 (21,8)

Studie				
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)				
	Leukapherese Analyse-Set (ITT)[a]	**Ide-Cel behandelte Population[a]**		
	(N = 136)	**(N = 124)**		
	Leukapherese bis LDC	**LDC bis Infusion mit Ide-Cel**	**Bei oder nach der Infusion mit Ide-Cel**	**LDC bis Ende des Follow-Up**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (9,6)	25 (20,2)	100 (80,6)	101 (81,5)
Ermüdung	6 (4,4)	11 (8,9)	43 (34,7	49 (39,5)
Fieber	4 (2,9)	7 (5,6)	32 (25,8)	36 (29,0)
Asthenie	1 (0,7)	4 (3,2)	17 (13,7)	21 (16,9)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	0	0	20 (16,1)	20 (16,1)
Ödem peripher	4 (2,9)	4 (3,2)	18 (14,5)	19 (15,3)
Schüttelfrost	1 (0,7)	2 (1,6)	13 (10,5)	15 (12,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	17 (12,5)	33 (26,6)	95 (76,6)	98 (79,0)
Hypokaliämie	3 (2,2)	9 (7,3)	45 (36,3)	50 (40,3)
Hypophosphatämie	3 (2,2)	2 (1,6)	38 (30,6)	39 (31,5)
Hypokalzämie	3 (2,2)	6 (4,8)	34 (27,4)	36 (29,0)
Appetit vermindert	1 (0,7)	11 (8,9)	27 (21,8)	34 (27,4)
Hypomagnesiämie	2 (1,5)	5 (4,0)	29 (23,4)	30 (24,2)
Hyponatriämie	5 (3,7)	4 (3,2)	23 (18,5)	23 (18,5)
Hypoalbuminämie	2 (1,5)	7 (5,6)	20 (16,1)	22 (17,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (9,6)	7 (5,6)	87 (70,2)	87 (70,2)
Infektion der oberen Atemwege	1 (0,7)	0	19 (15,3)	19 (15,3)
Pneumonie	1 (0,7)	1 (0,8)	16 (12,9)	17 (13,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	16 (11,8)	14 (11,3)	73 (58,9)	77 (62,1)
Rückenschmerzen	5 (3,7)	5 (4,0)	17 (13,7)	21 (16,9)
Arthralgie	3 (2,2)	3 (2,4)	17 (13,7)	20 (16,1)
Knochenschmerzen	2 (1,5)	0	14 (11,3)	14 (11,3)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (5,1)	23 (18,5)	69 (55,6)	75 (60,5)
Kopfschmerzen	2 (1,5)	14 (11,3)	26 (21,0)	38 (30,6)
Schwindelgefühl	0	3 (2,4)	17 (13,7)	20 (16,1)

Studie				
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)				
	Leukapherese Analyse-Set (ITT)[a]	**Ide-Cel behandelte Population[a]**		
	(N = 136)	**(N = 124)**		
	Leukapherese bis LDC	**LDC bis Infusion mit Ide-Cel**	**Bei oder nach der Infusion mit Ide-Cel**	**LDC bis Ende des Follow-Up**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Untersuchungen	12 (8,8)	15 (12,1)	69 (55,6)	70 (56,5)
Aspartataminotransferase erhöht	4 (2,9)	2 (1,6)	21 (16,9)	22 (17,7)
Alaninaminotransferase erhöht	3 (2,2)	1 (0,8)	17 (13,7)	17 (13,7)
Gewicht erniedrigt	1 (0,7)	1 (0,8)	17 (13,7)	17 (13,7)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	3 (2,2)	1 (0,8)	17 (13,7)	17 (13,7)
C-reaktives Protein erhöht	0	1 (0,8)	15 (12,1)	15 (12,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (4,4)	7 (5,6)	63 (50,8)	66 (53,2)
Husten	2 (1,5)	2 (1,6)	23 (18,5)	24 (19,4)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (2,9)	9 (7,3)	46 (37,1)	51 (41,1)
Angst	1 (0,7)	5 (4,0)	13 (10,5)	18 (14,5)
Verwirrtheitszustand	0	0	17 (13,7)	17 (13,7)
Schlafstörung	0	3 (2,4)	11 (8,9)	13 (10,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (1,5)	4 (3,2)	44 (35,5)	48 (38,7)
Gefäßerkrankungen	2 (1,5)	7 (5,6)	37 (29,8)	40 (32,3)
Hypotonie	0	4 (3,2)	21 (16,9)	24 (19,4)
Hypertonie	0	3 (2,4)	13 (10,5)	14 (11,3)
Herzerkrankungen	5 (3,7)	6 (4,8)	32 (25,8)	33 (26,6)
Tachykardie	0	3 (2,4)	18 (14,5)	19 (15,3)

Studie				
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)				
	Leukapherese Analyse-Set (ITT)[a]	**Ide-Cel behandelte Population[a]**		
	(N = 136)	**(N = 124)**		
	Leukapherese bis LDC	**LDC bis Infusion mit Ide-Cel**	**Bei oder nach der Infusion mit Ide-Cel**	**LDC bis Ende des Follow-Up**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	8 (5,9)	5 (4,0)	28 (22,6)	31 (25,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (2,2)	2 (1,6)	25 (20,2)	27 (21,8)
Augenerkrankungen	1 (0,7)	3 (2,4)	18 (14,5)	21 (16,9)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (1,5)	1 (0,8)	15 (12,1)	15 (12,1)

a: Für Patienten, die Ide-Cel in einem Dosisbereich von 300 – 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen erhalten haben (Ide-Cel behandelte Population) bzw. für diesen Dosisbereich vorgesehen waren (Leukapherese Analyse-Set (ITT)).

Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-85: Ergebnisse zu **Unerwünschten Ereignissen** (unabhängig vom Schweregrad), **die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten** nach SOC und PT für die **Studie CRB-401**

Studie				
CRB-401 (Datenschnitt 07.04.2020)				
	Leukapherese Analyse-Set (ITT)[a, b]	**Ide-Cel behandelte Population[a, b]**		
	(N = 42)	**(N = 38)**		
	Leukapherese bis LDC	**LDC bis Infusion mit Ide-Cel**	**Bei oder nach der Infusion mit Ide-Cel**	**LDC bis Ende des Follow-Up**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Patienten mit mindestens einem UE unabhängig vom Schweregrad	31 (73,8)	37 (97,4)	38 (100,0)	38 (100,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	18 (42,9)	27 (71,1)	35 (92,1)	36 (94,7)
Neutropenie	9 (21,4)	11 (28,9	35 (92,1)	35 (92,1)
Anämie	9 (21,4)	17 (44,7)	30 (78,9)	31 (81,6)
Thrombozytopenie	9 (21,4)	6 (15,8)	29 (76,3)	29 (76,3)
Leukopenie	3 (7,1)	15 (39,5)	23 (60,5)	24 (63,2)
Lymphopenie	6 (14,3)	15 (39,5)	16 (42,1)	19 (50,0)
Febrile Neutropenie	3 (7,1)	0	6 (15,8)	6 (15,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (19,0)	20 (52,6)	35 (92,1)	36 (94,7)
Brechreiz	2 (4,8)	16 (42,1)	17 (44,7)	27 (71,1)
Diarrhö	2 (4,8)	2 (5,3)	18 (47,4)	18 (47,4)
Erbrechen	1 (2,4)	3 (7,9)	12 (31,6)	14 (36,8)
Obstipation	3 (7,1)	2 (5,3)	13 (34,2)	13 (34,2)
Abdominalschmerz	1 (2,4)	1 (2,6)	7 (18,4)	8 (21,1)
Abdominale Beschwerden	n, a,	1 (2,6)	3 (7,9)	4 (10,5)
Erkrankungen des Immunsystems	2 (4,8)	0	35 (92,1)	35 (92,1)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	0	0	35 (92,1)	35 (92,1)
Hypogammaglobulinaemia	1 (2,4)	0	5 (13,2)	5 (13,2)

Studie				
CRB-401 (Datenschnitt 07.04.2020)				
	Leukapherese Analyse-Set (ITT)[a, b]	**Ide-Cel behandelte Population[a, b]**		
	(N = 42)	**(N = 38)**		
	Leukapherese bis LDC	**LDC bis Infusion mit Ide-Cel**	**Bei oder nach der Infusion mit Ide-Cel**	**LDC bis Ende des Follow-Up**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (28,6)	11 (28,9)	33 (86,8)	34 (89,5)
Ermüdung	5 (11,9)	5 (13,2)	20 (52,6)	22 (57,9)
Fieber	3 (7,1)	1 (2,6)	15 (39,5)	15 (39,5)
Ödem peripher	1 (2,4)	4 (10,5)	13 (34,2)	15 (39,5)
Schüttelfrost	2 (4,8)	0	10 (26,3)	10 (26,3)
Asthenie	0	1 (2,6)	4 (10,5)	5 (13,2)
Schmerz	2 (4,8)	1 (2,6)	3 (7,9)	4 (10,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	11 (26,2)	19 (50,0)	31 (81,6)	32 (84,2)
Hypokaliämia	2 (4,8)	8 (21,1)	15 (39,5)	19 (50,0)
Hypophosphatämie	0	2 (5,3)	16 (42,1)	16 (42,1)
Hypokalzämie	2 (4,8)	4 (10,5)	12 (31,6)	13 (34,2)
Hypoalbuminämie	2 (4,8)	5 (13,2)	11 (28,9)	12 (31,6)
Hyperglykämie	1 (2,4)	4 (10,5)	9 (23,7)	9 (23,7)
Appetit vermindert	0	4 (10,5)	6 (15,8)	8 (21,1)
Hypomagnesiämie	1 (2,4)	2 (5,3)	7 (18,4)	8 (21,1)
Hyponatriämie	0	0	8 (21,1)	8 (21,1)
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenmarkerkrankungen	6 (14,3)	5 (13,2)	29 (76,3)	31 (81,6)
Arthralgie	2 (4,8)	2 (5,3)	14 (36,8)	15 (39,5)
Rückenschmerzen	0	0	7 (18,4)	7 (18,4)
Schmerzen des Muskel- und Skelett-systems	1 (2,4)	1 (2,6)	5 (13,2)	5 (13,2)
Schmerz in einer Extremität	1 (2,4)	0	5 (13,2)	5 (13,2)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	1 (2,4)	1 (2,6)	3 (7,9)	4 (10,5)
Knochenschmerzen	0	2 (5,3)	2 (5,3)	4 (10,5)
Myalgie	0	0	4 (10,5)	4 (10,5)
Muskuloskelettale Beschwerden	n. a.	0	4 (10,5)	4 (10,5)

Studie				
CRB-401 (Datenschnitt 07.04.2020)				
	Leukapherese Analyse-Set (ITT)[a, b]	**Ide-Cel behandelte Population[a, b]**		
	(N = 42)	**(N = 38)**		
	Leukapherese bis LDC	**LDC bis Infusion mit Ide-Cel**	**Bei oder nach der Infusion mit Ide-Cel**	**LDC bis Ende des Follow-Up**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (7,1)	4 (10,5)	29 (76,3)	29 (76,3)
Infektion der oberen Atemwege	1 (2,4)	0	13 (34,2)	13 (34,2)
Harnwegsinfektion	0	0	7 (18,4)	7 (18,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (19,0)	3 (7,9)	30 (78,9)	30 (78,9)
Husten	4 (9,5)	0	17 (44,7)	17 (44,7)
Nasenverstopfung	0	1 (2,6)	10 (26,3)	11 (28,9)
Dyspnoe	1 (2,4)	1 (2,6)	6 (15,8)	7 (18,4)
Husten mit Auswurf	0	1 (2,6)	6 (15,8)	7 (18,4)
Hypoxie	1 (2,4)	0	6 (15,8)	6 (15,8)
Epistaxis	1 (2,4)	0	5 (13,2)	5 (13,2)
Schmerzen im Oropharynx	1 (2,4)	0	5 (13,2)	5 (13,2)
Erkrankungen des Nervensystems	9 (21,4)	8 (21,1)	26 (68,4)	28 (73,7)
Kopfschmerzen	1 (2,4)	6 (15,8)	12 (31,6)	14 (36,8)
Schwindelgefühl	0	0	8 (21,1)	8 (21,1)
Neurotoxizität	0	0	6 (15,8)	6 (15,8)
Synkope	1 (2,4)	0	4 (10,5)	4 (10,5)
Tremor	n. a.	0	4 (10,5)	4 (10,5)
Untersuchungen	5 (11,9)	5 (13,2)	24 (63,2)	25 (65,8)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1 (2,4)	0	7 (18,4)	7 (18,4)
Kreatinin im Blut erhöht	1 (2,4)	1 (2,6)	4 (10,5)	5 (13,2)
Gewicht erniedrigt	0	0	5 (13,2)	5 (13,2)
Transaminasen erhöht	0	1 (2,6)	5 (13,2)	5 (13,2)
Gewicht erhöht	0	1 (2,6)	4 (10,5)	4 (10,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	3 (7,1)	3 (7,9)	15 (39,5)	18 (47,4)
Pruritus	1 (2,4)	1 (2,6)	3 (7,9)	4 (10,5)
Ausschlag	0	0	4 (10,5)	4 (10,5)

Studie				
CRB-401 (Datenschnitt 07.04.2020)				
	Leukapherese Analyse-Set (ITT)[a, b]	**Ide-Cel behandelte Population[a, b]**		
	(N = 42)	**(N = 38)**		
	Leukapherese bis LDC	**LDC bis Infusion mit Ide-Cel**	**Bei oder nach der Infusion mit Ide-Cel**	**LDC bis Ende des Follow-Up**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Gefäßerkrankungen	1 (2,4)	1 (2,6)	19 (50,0)	19 (50,0)
Hypertonie	0	0	8 (21,1)	8 (21,1)
Hypotonie	0	0	4 (10,5)	4 (10,5)
Herzerkrankungen	2 (4,8)	3 (7,9)	13 (34,2)	14 (36,8)
Tachykardie	0	2 (5,3)	6 (15,8)	6 (15,8)
Vorhofflattern	1 (2,4)	1 (2,6)	3 (7,9)	4 (10,5)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (2,4)	1 (2,6)	12 (31,6)	13 (34,2)
Schlafstörung	0	1 (2,6)	5 (13,2)	6 (15,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (9,5)	0	11 (28,9)	11 (28,9)
Augenerkrankungen	1 (2,4)	1 (2,6)	9 (23,7)	9 (23,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (9,5)	0	8 (21,1)	8 (21,1)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0	1 (2,6)	6 (15,8)	7 (18,4)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)	0	0	7 (18,4)	7 (18,4)

a: Kombinierte Daten für Teil A + Teil B

b: Für Patienten, die Ide-Cel in der Dosisstufe 450 x 10^6 CAR-positive T-Zellen erhalten haben (Ide-Cel behandelte Population) bzw. für diese Dosisstufe vorgesehen waren (Leukapherese Analyse-Set (ITT).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (bevorzugte Benennung); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-86: Ergebnisse zu **Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen** (unabhängig vom Schweregrad), **die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten** nach SOC und PT für die **Studie KarMMa**

Studie				
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)				
	Leukapherese Analyse-Set (ITT)[a] (N = 136)	**Ide-Cel behandelte Population[a] (N = 124)**		
	Leukapherese bis LDC	**LDC bis Infusion mit Ide-Cel**	**Bei oder nach der Infusion mit Ide-Cel**	**LDC bis Ende des Follow-Up**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Patienten mit mindestens einem SUE unabhängig vom Schweregrad	30 (22,1)	8 (6,5)	86 (69,4)	86 (69,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (5,1)	3 (2,4)	35 (28,2)	35 (28,2)
Pneumonie	1 (0,7)	1 (0,8)	12 (9,7)	13 (10,5)
Sepsis	0	0	7 (5,6)	7 (5,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (1,5)	0	27 (21,8)	27 (21,8)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	0	0	19 (15,3)	19 (15,3)
Erkrankungen des Immunsystems	0	0	21 (16,9)	21 (16,9)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	0	0	20 (16,1)	20 (16,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (2,9)	1 (0,8)	18 (14,5)	18 (14,5)
Febrile Neutropenie	2 (1,5)	0	7 (5,6)	7 (5,6)
Thrombozytopenie	1 (0,7)	1 (0,8)	6 (4,8)	7 (5,6)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (1,5)	0	15 (12,1)	15 (12,1)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,7)	0	11 (8,9)	11 (8,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (2,2)	1 (0,8)	9 (7,3)	10 (8,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	1 (0,8)	6 (4,8)	7 (5,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	1 (0,8)	6 (4,8)	7 (5,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	7 (5,1)	0	0	0

Studie				
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)				
	Leukapherese Analyse-Set (ITT)[a] (N = 136)	**Ide-Cel behandelte Population[a] (N = 124)**		
	Leukapherese bis LDC	**LDC bis Infusion mit Ide-Cel**	**Bei oder nach der Infusion mit Ide-Cel**	**LDC bis Ende des Follow-Up**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**

a: Für Patienten, die Ide-Cel in einem Dosisbereich von 300 – 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen erhalten haben (Ide-Cel behandelte Population) bzw. für diesen Dosisbereich vorgesehen waren (Leukapherese Analyse-Set (ITT)).

Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. a.: nicht verfügbar (not available); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-87: Ergebnisse zu **Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen** (unabhängig vom Schweregrad), **die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten** nach SOC und PT für die **Studie CRB-401**

Studie				
CRB-401 (Datenschnitt 07.04.2020)				
	Leukapherese Analyse-Set (ITT)[a, b]	**Ide-Cel behandelte Population[a, b]**		
	(N = 42)	**(N = 38)**		
	Leukapherese bis LDC	**LDC bis Infusion mit Ide-Cel**	**Bei oder nach der Infusion mit Ide-Cel**	**LDC bis Ende des Follow-Up**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Patienten mit mindestens einem SUE unabhängig vom Schweregrad	7 (16,7)	1 (2,6)	29 (76,3)	29 (76,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (2,4)	1 (2,6)	9 (27,3)	10 (26,3)
Infektion der oberen Atemwege	0	0	2 (5,3)	2 (5,3)
Erkrankungen des Immunsystems	0	0	7 (18,4)	7 (18,4)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	0	0	7 (18,4)	7 (18,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (4,8)	0	2 (5,3)	2 (5,3)
Febrile Neutropenie	2 (4,8)	0	2 (5,3)	2 (5,3)

Studie				
CRB-401 (Datenschnitt 07.04.2020)				
	Leukapherese Analyse-Set (ITT)[a, b]	**Ide-Cel behandelte Population[a, b]**		
	(N = 42)	**(N = 38)**		
	Leukapherese bis LDC	**LDC bis Infusion mit Ide-Cel**	**Bei oder nach der Infusion mit Ide-Cel**	**LDC bis Ende des Follow-Up**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (4,8)	0	7 (18,4)	7 (18,4)
Fieber	1 (2,4)	0	4 (10,5)	4 (10,5)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1 (2,4)	0	2 (5,3)	2 (5,3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0	0	6 (15,8)	6 (15,8)
Herzerkrankungen	1 (2,4)	0	2 (5,3)	2 (5,3)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (4,8)	0	2 (5,3)	2 (5,3)
Synkope	1 (2,4)	0	0	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (4,8)	0	2 (5,3)	2 (5,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	0	2 (5,3)	2 (5,3)

a: Kombinierte Daten für Teil A + Teil B

b: Für Patienten, die Ide-Cel in der Dosisstufe 450 x 10^6 CAR-positive T-Zellen erhalten haben (Ide-Cel behandelte Population) bzw. für diese Dosisstufe vorgesehen waren (Leukapherese Analyse-Set (ITT)).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (bevorzugte Benennung); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-88: Ergebnisse zu **Schweren unerwünschten Ereignissen** (CTCAE-Grad ≥ 3), **die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten** nach SOC und PT für die **Studie KarMMa**

Studie				
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)				
	Leukapherese Analyse-Set (ITT)[a]	**Ide-Cel behandelte Population[a]**		
	(N = 136)	**(N = 124)**		
	Leukapherese bis LDC	**LDC bis Infusion mit Ide-Cel**	**Bei oder nach der Infusion mit Ide-Cel**	**LDC bis Ende des Follow-Up**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Patienten mit mindestens einem schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3)	48 (35,3)	67 (54,0)	123 (99,2)	123 (99,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	32 (23,5)	63 (50,8)	119 (96,0)	121 (97,6)
Neutropenie	11 (8,1)	28 (22,6)	110 (88,7)	113 (91,1)
Anämie	15 (11,0)	25 (20,2)	74 (59,7)	79 (63,7)
Thrombozytopenie	14 (10,3)	19 (15,3)	64 (51,6)	66 (53,2)
Leukopenie	7 (5,1)	23 (18,5)	48 (38,7)	51 (41,1)
Lymphopenie	8 (5,9)	25 (20,2)	33 (26,6)	36 (29,0)
Febrile Neutropenie	2 (1,5)	1 (0,8)	18 (14,5)	19 (15,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (5,1)	3 (2,4)	42 (33,9)	43 (34,7)
Hypophosphatämie	1 (0,7)	0	20 (16,1)	20 (16,1)
Hypokalzämie	0	1 (0,8)	10 (8,1)	11 (8,9)
Hyponatriämie	4 (2,9)	0	7 (5,6)	7 (5,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (5,1)	3 (2,4)	33 (26,6)	33 (26,6)
Pneumonie	1 (0,7)	1 (0,8)	9 (7,3)	10 (8,1)
Sepsis	0	0	7 (5,6)	7 (5,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,7)	1 (0,8)	25 (20,2)	25 (20,2)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	0	0	19 (15,3)	19 (15,3)
Untersuchungen	3 (2,2)	2 (1,6)	20 (16,1)	20 (16,1)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (1,5)	0	12 (9,7)	12 (9,7)
Erkrankungen des Immunsystems	0	0	10 (8,1)	10 (8,1)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	0	0	7 (5,6)	7 (5,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (1,5)	2 (1,6)	8 (6,5)	9 (7,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	1 (0,8)	6 (4,8)	7 (5,6)

Studie				
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)				
	Leukapherese Analyse-Set (ITT)[a]	**Ide-Cel behandelte Population[a]**		
	(N = 136)	**(N = 124)**		
	Leukapherese bis LDC	**LDC bis Infusion mit Ide-Cel**	**Bei oder nach der Infusion mit Ide-Cel**	**LDC bis Ende des Follow-Up**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Gefäßerkrankungen	0	2 (1,6)	7 (5,6)	8 (6,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	8 (5,9)	1 (0,8)	3 (2,4)	4 (3,2)

a: Für Patienten, die Ide-Cel in einem Dosisbereich von 300 – 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen erhalten haben (Ide-Cel behandelte Population) bzw. für diesen Dosisbereich vorgesehen waren (Leukapherese Analyse-Set (ITT)).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-89: Ergebnisse zu **Schweren unerwünschten Ereignissen** (CTCAE Grad ≥ 3), **die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten** nach SOC und PT für die **Studie CRB-401**

Studie				
CRB-401 (Datenschnitt 07.04.2020)				
	Leukapherese Analyse-Set (ITT)[a, b]	**Ide-Cel behandelte Population[a, b]**		
	(N = 42)	**(N = 38)**		
	Leukapherese bis LDC	**LDC bis Infusion mit Ide-Cel**	**Bei oder nach der Infusion mit Ide-Cel**	**LDC bis Ende des Follow-Up**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Patienten mit mindestens einem schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3),	13 (31,0)	25 (65,8)	37 (97,4)	37 (97,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	11 (26,2)	24 (63,2)	35 (92,1)	36 (94,7)
Neutropenie	6 (14,3)	7 (18,4)	34 (89,5)	34 (89,5)
Anämie	3 (7,1)	7 (18,4)	24 (63,2)	25 (65,8)
Leukopenie	2 (4,8)	10 (26,3)	22 (57,9)	23 (60,5)
Thrombozytopenie	5 (11,9)	2 (5,3)	21 (55,3)	21 (55,3)
Lymphopenie	4 (9,5)	15 (39,5)	15 (39,5)	18 (47,4)
Febrile Neutropenie	3 (7,1)	0	5 (13,2)	5 (13,2)

Studie				
CRB-401 (Datenschnitt 07.04.2020)				
	Leukapherese Analyse-Set (ITT)[a, b]	**Ide-Cel behandelte Population[a, b]**		
	(N = 42)	**(N = 38)**		
	Leukapherese bis LDC	**LDC bis Infusion mit Ide-Cel**	**Bei oder nach der Infusion mit Ide-Cel**	**LDC bis Ende des Follow-Up**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (2,4)	1 (2,6)	13 (34,2)	13 (34,2)
Hypophosphatämie	0	0	9 (23,7)	9 (23,7)
Hypokalzämie	0	0	2 (5,3)	2 (5,3)
Hypokaliämie	0	1 (2,6)	1 (2,6)	2 (5,3)
Hyponatriämie	0	0	2 (5,3)	2 (5,3)
Hyperglykämie	0	0	2 (5,3)	2 (5,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (4,8)	1 (2,6)	9 (23,7)	10 (26,3)
Infektion der oberen Atemwege	0	0	3 (7,9)	3 (7,9)
Pneumonie	1 (2,4)	0	2 (5,3)	2 (5,3)
Untersuchungen	1 (2,4)	1 (2,6)	10 (26,3)	10 (26,3)
Aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlängert	0	0	2 (5,3)	2 (5,3)
Phosphor im Blut erniedrigt	0	0	2 (5,3)	2 (5,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (2,4)	1 (2,6)	5 (13,2)	6 (15,8)
Diarrhö	0	0	2 (5,3)	2 (5,3)
Erbrechen	0	1 (2,6)	1 (2,6)	2 (5,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (2,4)	1 (2,6)	6 (15,8)	6 (15,8)
Ermüdung	0	1 (2,6)	3 (7,9)	3 (7,9)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1 (2,4)	0	2 (5,3)	2 (5,3)
Asthenie	n. a.	1 (2,6)	1 (2,6)	2 (5,3)
Gefäßerkrankungen	0	0	6 (15,8)	6 (15,8)
Hypertonie	0	0	5 (13,2)	5 (13,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (2,4)	1 (2,6)	5 (13,2)	5 (13,2)
Hypoxie	0	0	3 (7,9)	3 (7,9)
Herzerkrankungen	1 (2,4)	1 (2,6)	3 (7,9)	4 (10,5)

Studie				
CRB-401 (Datenschnitt 07.04.2020)				
	Leukapherese Analyse-Set (ITT)[a, b]	**Ide-Cel behandelte Population[a, b]**		
	(N = 42)	**(N = 38)**		
	Leukapherese bis LDC	**LDC bis Infusion mit Ide-Cel**	**Bei oder nach der Infusion mit Ide-Cel**	**LDC bis Ende des Follow-Up**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Erkrankungen des Nervensystems	2 (4,8)	0	3 (7,9)	3 (7,9)
Synkope	1 (2,4)	0	2 (5,3)	2 (5,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (4,8)	0	3 (7,9)	3 (7,9)
Erkrankungen des Immunsystems	0	0	3 (7,9)	3 (7,9)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	0	0	3 (7,9)	3 (7,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	0	3 (7,9)	3 (7,9)

a: Kombinierte Daten für Teil A + Teil B

b: Für Patienten, die Ide-Cel in der Dosisstufe 450 x 10^6 CAR-positive T-Zellen erhalten haben (Ide-Cel behandelte Population) bzw. für diese Dosis vorgesehen waren (Leukapherese Analyse-Set (ITT)).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. a.: nicht verfügbar (not available); PT: Preferred Term (bevorzugte Benennung); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Die Ergebnisse zu UESI, unabhängig vom Schweregrad sowie für die verschiedenen Schweregrade (CTCAE Grad ≥ 3 sowie SUE) sind für die Studien KarMMa und CRB-401 in Tabelle 4-90 bis Tabelle 4-95 dargestellt.

In der Studie KarMMa waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 21.12.2020 die am häufigsten berichteten UESI (unabhängig vom Schweregrad) in der **Ide-Cel behandelten Population** im Berichtszeitraum LDC bis Ende des Follow-Up die Kategorien Zytopenie – Gesamt (98,4 %), Zytopenie – Neutropenie (96,8 %), Zytokin-Freisetzungssyndrom (84,7 %), Neurologische Toxizität – Breit (73,4 %), Zytopenie-Anämie (71,8 %) und Infektionen (71 %) (siehe Tabelle 4-90).

Die Studie CRB-401 zeigte hier vergleichbare Ergebnisse. In der Studie CRB-401 waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 07.04.2020 die am häufigsten berichteten UESI (unabhängig vom Schweregrad) in der **Ide-Cel behandelten Population** im Berichtszeitraum LDC bis Ende des Follow-Up die Kategorien Zytopenie – Gesamt (94,7 %), Zytopenie – Neutropenie (92,1 %), Neurologische Toxizität – Breit (92,1 %), Zytokin-Freisetzungssyndrom (92,1 %), Zytopenie- – Anämie (81,6 %) und Infektionen – Gesamt (76,3 %) (siehe Tabelle 4-91).

Insbesondere das Zytokin-Freisetzungssyndrom und die Neurotoxizität stellen CAR-T-Zelltherapie spezifische UESI dar. Sie und traten in der Studie KarMMa und in der Studie CRB-401 bei > 70 % der Patienten unabhängig vom Schweregrad in der **Ide-Cel behandelten Population** im Berichtszeitraum von der LDC bis Ende des Follow-Up auf (siehe Tabelle 4-90 und Tabelle 4-91). In der Studie KarMMa traten in der **Ide-Cel behandelten Population** im Berichtszeitraum LDC bis Ende des Follow-Up schwerwiegende UESI des Zytokin-Freisetzungssyndroms zu 16,1 % und der Neurotoxizität – Breit zu 17,7 % auf. In der Studie CRB-401 traten in der Ide-Cel behandelten Population im gleichen Berichtszeitraum die schwerwiegenden UESI Zytokin-Freisetzungssyndrom bei 18,4 % der Patienten und der Neurotoxizität – Breit bei 7,9 % der Patienten auf. Somit traten das Zytokin-Freisetzungssyndrom und Neurotoxizität – Breit als schwerwiegende UESI deutlich seltener auf als unabhängig vom Schweregrad (siehe Tabelle 4-92 und Tabelle 4-93). Zudem beschränkte sich die Dauer des Auftretens dieser CAR-T-Zelltherapie spezifischen unerwünschten Ereignisse auf einen zeitlich sehr begrenzten Zeitraum nach der Infusion mit Ide-Cel. Ergänzende Daten dazu sind am Ende dieses Abschnitts 4.3.2.3.3.7 aufgeführt.

Die am häufigsten aufgetretenen schwerwiegenden UESI in der Studie KarMMa zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 21.12.2020 in der **Ide-Cel behandelten Population** im Berichtszeitraum LDC bis Ende des Follow-Up waren aus den Kategorien Infektionen – Gesamt (28,2 %), Infektionen – Erreger unspezifiziert (21,0 %), Neurotoxizität – Breit (17,7 %), Zytokin – Freisetzungssyndrom (16,1 %) und Zytopenie – Gesamt (13,7 %) (siehe Tabelle 4-92).

Die am häufigsten aufgetretenen schwerwiegenden UESI in der Studie CRB-401 zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 07.04.2020 in der **Ide-Cel behandelten Population** im Berichtszeitraum LDC bis Ende des Follow-Up waren Infektionen – gesamt (26,3 %), Zytokin-Freisetzungssyndrom (18,4 %) und Infektionen – Erreger unspezifiziert (18,4 %) (siehe Tabelle 4-93).

Die am häufigsten dokumentierten schweren UESI (CTCAE Grad ≥ 3) in der Studie KarMMa zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 21.12.2020 im Berichtszeitraum LDC bis Ende des Follow-Up der **Ide-Cel behandelten Population** entstammten den Kategorien Zytopenie – Gesamt (97,6 %), Zytopenie – Neutropenie (95,2 %) und Zytopenie – Anämie (63,7 %) (siehe Tabelle 4-94).

Die am häufigsten dokumentierten schweren UESI (CTCAE Grad ≥ 3) in der Studie CRB-401 zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 07.04.2020 im Zeitraum LDC bis Ende des Follow-Up in der **Ide-Cel behandelten Population** waren Zytopenie – Gesamt (94,7 %), Zytopenie – Neutropenie (89,5 %) und Zytopenie – Anämie (65,8 %) (siehe Tabelle 4-95).

Die Betrachtung der dokumentierten Berichtszeiträume zeigt, dass in beiden Studien UESI am häufigsten bei oder nach der Infusion mit Ide-Cel auftraten. In den Berichtszeiträumen von der Leukapherese bis zur LDC, dem Leukapherese-Set (ITT) und zwischen der LDC und der Infusion mit Ide-Cel, wurden deutlich weniger UESI dokumentiert.

In der Zusammenschau sind die Ergebnisse zu den UESI der Studien KarMMa und CRB-401 vergleichbar. Somit stützen die Ergebnisse der Studie CRB-401 die Ergebnisse der Studie KarMMa.

Tabelle 4-90: Ergebnisse zu **Unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse** (unabhängig vom Schweregrad) für die **Studie KarMMa**

Studie				
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)				
	Leukapherese Analyse-Set (ITT)[a] (N = 136)	**Ide-Cel behandelte Population[a] (N = 124)**		
	Leukapherese bis vor LDC	**LDC bis Infusion mit Ide-Cel**	**Bei oder nach der Infusion mit Ide-Cel**	**LDC bis Ende des Follow-Up**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Patienten mit mindestens einem UESI unabhängig vom Schweregrad	54 (39,7)	78 (62,9)	123 (99,2)	123 (99,2)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	0	0	105 (84,7)	105 (84,7)
Zytopenie – Anämie	24 (17,6)	36 (29,0)	86 (69,4)	89 (71,8)
Zytopenie – Lymphopenie	9 (6,6)	25 (20,2)	37 (29,8)	40 (32,3)
Zytopenie – Neutropenie	17 (12,5)	49 (39,5)	117 (94,4)	120 (96,8)
Zytopenie – Gesamt	41 (30,1)	71 (57,3)	120 (96,8)	122 (98,4)
Zytopenie – Thrombozytopenie	23 (16,9)	30 (24,2)	81 (65,3)	84 (67,7)
Zytopenie – Panzytopenie	0	0	3 (2,4)	3 (2,4)
Infektionen – Bakteriell	4 (2,9)	0	22 (17,7)	22 (17,7)
Pilzinfektionen	1 (0,7)	1 (0,8)	10 (8,1)	11 (8,9)
Infektionen – Gesamt	13 (9,6)	8 (6,5)	87 (70,2)	88 (71,0)
Infektionen – Erreger unspezifiziert	8 (5,9)	5 (4,0)	61 (49,2)	62 (50,0)
Infektionen – Viral	2 (1,5)	1 (0,8)	35 (28,2)	35 (28,2)
Neurologische Toxizität – Breit[b]	10 (7,4)	31 (25,0)	87 (70,2)	91 (73,4)
Neurologische Toxizität – Fokussiert[c]	2 (1,5)	7 (5,6)	51 (41,1)	55 (44,4)
Neue Malignität	0	0	9 (7,3)	9 (7,3)
Makrophagenaktivierungssyndrom	0	0	4 (3,2)	4 (3,2)

a: Für Patienten, die Ide-Cel in einem Dosisbereich von 300 – 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen erhalten haben (Ide-Cel behandelte Population) bzw. für diesen Dosisbereich vorgesehen waren (Leukapherese Analyse-Set (ITT)).

b: Alle UE nach PTs innerhalb der primären und sekundären SOC Erkrankungen des Nervensystems und der Psychiatrische Erkrankungen.

c. Ausgewählte UE nach PT der neurotoxikologischen Ereignisse, die von Celgene unter Berücksichtigung der biologischen/pharmakologischen Plausibilität einer Arzneimittel-Ereignis-Beziehung bestimmt wurden, und bekannte Neurotoxizitäten, die im Zusammenhang mit dieser Medikamentenklasse berichtet wurden und mit den veröffentlichten Richtlinien für CAR-T-Enzephalopathie übereinstimmen, sowie nach klinischer Beurteilung.

Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (Adverse Event of Special Interest)

Tabelle 4-91: Ergebnisse zu **Unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse** (unabhängig vom Schweregrad) für die **Studie CRB-401**

Studie				
CRB-401 (Datenschnitt 07.04.2020)				
	Leukapherese Analyse-Set (ITT)[a] (N = 42)	**Ide-Cel behandelte Population[a] (N = 38)**		
	Leukapherese bis vor LDC	**LDC bis Infusion mit Ide-Cel**	**Bei oder nach der Infusion mit Ide-Cel**	**LDC bis Ende des Follow-Up**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Patienten mit mindestens einem UESI unabhängig vom Schweregrad	24 (57,1)	30 (78,9)	38 (100,0)	38 (100,0)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	0	0	35 (92,1)	35 (92,1)
Zytopenie – Anämie	9 (21,4)	17 (44,7)	30 (78,9)	31 (81,6)
Zytopenie – Lymphopenie	6 (14,3)	15 (39,5)	16 (42,1)	19 (50,0)
Zytopenie – Neutropenie	11 (26,2)	17 (44,7)	35 (92,1)	35 (92,1)
Zytopenie – Gesamt	18 (42,9)	27 (71,1)	35 (92,1)	36 (94,7)
Zytopenie – Thrombozytopenie	9 (21,4)	6 (15,8)	29 (76,3)	29 (76,3)
Infektionen – Bakteriell	0	1 (2,6)	6 (15,8)	7 (18,4)
Pilzinfektionen	0	1 (2,6)	0	1 (2,6)
Infektionen – Gesamt	3 (7,1)	4 (10,5)	29 (76,3)	29 (76,3)
Infektionen – Erreger unspezifiziert	3 (7,1)	2 (5,3)	24 (63,2)	24 (63,2)
Infektionen – Viral	0	0	10 (26,3)	10 (26,3)
Neurologische Toxizität – Breit[b]	9 (21,4)	9 (23,7)	33 (86,8)	35 (92,1)
Neurologische Toxizität – Fokussiert[c]	3 (7,1)	1 (2,6)	20 (52,6)	20 (52,6)
Neue Malignität	0	0	5 (13,2)	5 (13,2)

a: Für Patienten, die Ide-Cel in der Dosisstufe 450 x 10^6 CAR-positive T-Zellen erhalten haben (Ide-Cel behandelte Population) bzw. für diese Dosisstufe vorgesehen waren (Leukapherese Analyse-Set (ITT)).

b: Alle UE nach PTs innerhalb der primären und sekundären SOC der Erkrankungen des Nervensystems und der Psychiatrische Erkrankungen.

c: Ausgewählte UE nach PT der neurotoxikologischen Ereignisse, die von Celgene unter Berücksichtigung der biologischen/pharmakologischen Plausibilität einer Arzneimittel-Ereignis-Beziehung bestimmt wurden, und bekannte Neurotoxizitäten, die im Zusammenhang mit dieser Medikamentenklasse berichtet wurden und mit den veröffentlichten Richtlinien für CAR-T-Enzephalopathie übereinstimmen, sowie nach klinischer Beurteilung.

Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (Adverse Event of Special Interest)

Tabelle 4-92: Ergebnisse zu **Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse** für die **Studie KarMMa**

Studie				
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)				
	Leukapherese Analyse-Set (ITT)[a] (N = 136)	**Ide-Cel behandelte Population[a] (N = 124)**		
	Leukapherese bis vor LDC	**LDC bis Infusion mit Ide-Cel**	**Bei oder nach der Infusion mit Ide-Cel**	**LDC bis Ende des Follow-Up**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UESI	14 (10,3)	3 (2,4)	69 (55,6)	69 (55,6)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	0	0	20 (16,1)	20 (16,1)
Zytopenie – Anämie	2 (1,5)	0	1 (0,8)	1 (0,8)
Zytopenie – Neutropenie	3 (2,2)	0	13 (10,5)	13 (10,5)
Zytopenie – Gesamt	4 (2,9)	1 (0,8)	17 (13,7)	17 (13,7)
Zytopenie – Thrombozytopenie	1 (0,7)	1 (0,8)	6 (4,8)	7 (5,6)
Zytopenie – Panzytopenie	0	0	1 (0,8)	1 (0,8)
Infektionen – Bakteriell	2 (1,5)	0	8 (6,5)	8 (6,5)
Pilzinfektionen	0	0	1 (0,8)	1 (0,8)
Infektionen – Gesamt	7 (5,1)	3 (2,4)	35 (28,2)	35 (28,2)
Infektionen – Erreger unspezifiziert	5 (3,7)	3 (2,4)	25 (20,2)	26 (21,0)
Infektionen – Viral	0	0	10 (8,1)	10 (8,1)
Neurologische Toxizität – Breit[b]	4 (2,9)	0	22 (17,7)	22 (17,7)
Neurologische Toxizität – Fokussiert[c]	1 (0,7)	0	11 (8,9)	11 (8,9)
Neue Malignität	0	0	9 (7,3)	9 (7,3)
Makrophagenaktivierungssyndrom	0	0	2 (1,6)	2 (1,6)

a: Für Patienten, die Ide-Cel in einem Dosisbereich von 300 – 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen erhalten haben (Ide-Cel behandelte Population) bzw. für diesen Dosisbereich vorgesehen waren (Leukapherese Analyse-Set (ITT)).

b: Alle UE nach PT innerhalb der primären und sekundären SOC der Erkrankungen des Nervensystems und der Psychiatrische Erkrankungen.

c. Ausgewählte UE nach PT der neurotoxikologischen Ereignisse, die von Celgene unter Berücksichtigung der biologischen/pharmakologischen Plausibilität einer Arzneimittel-Ereignis-Beziehung bestimmt wurden, und bekannte Neurotoxizitäten, die im Zusammenhang mit dieser Medikamentenklasse berichtet wurden und mit den veröffentlichten Richtlinien für CAR-T-Enzephalopathie übereinstimmen, sowie nach klinischer Beurteilung.

Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (Adverse Event of Special Interest)

Tabelle 4-93: Ergebnisse zu Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse für die Studie CRB-401

Studie				
CRB-401 (Datenschnitt 07.04.2020)				
	Leukapheresе Analyse-Set (ITT)[a, b] **(N = 42)**	**Ide-Cel behandelte Population**[a, b] **(N = 38)**		
	Leukapherese bis vor LDC	**LDC bis Infusion mit Ide-Cel**	**Bei oder nach der Infusion mit Ide-Cel**	**LDC bis vor Ide-Cel Infusion**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UESI	4 (9,5)	1 (2,6)	22 (57,9)	22 (57,9)
Zytokin – Freisetzungssyndrom	0	0	7 (18,4)	7 (18,4)
Zytopenie – Neutropenie	2 (4,8)	0	2 (5,3)	2 (5,3)
Zytopenie – Gesamt	2 (4,8)	0	2 (5,3)	2 (5,3)
Zytopenie – Thrombozytopenie	0	0	0	0
Infektionen – Bakteriell	0	1 (2,6)	3 (7,9)	4 (10,5)
Infektionen – Gesamt	1 (2,4)	1 (2,6)	9 (23,7)	10 (26,3)
Infektionen – Erreger unspezifiziert	1 (2,4)	0	7 (18,4)	7 (18,4)
Infektionen – Viral	0	0	2 (5,3)	2 (5,3)
Neurologische Toxizität – Breit[c]	2 (4,8)	0	3 (7,9)	3 (7,9)
Neurologische Toxizität – Fokussiert[d]	0	0	2 (5,3)	2 (5,3)
Neue Malignität	0	0	5 (13,2)	5 (13,2)

a: Kombinierte Daten für Teil A + Teil B

b: Für Patienten, die Ide-Cel in der Dosisstufe 450 x 10^6 CAR-positive T-Zellen erhalten haben (Ide-Cel behandelte Population) bzw. für diese Dosisstufe vorgesehen waren (Leukapherese Analyse-Set (ITT)).

c: Alle UE nach PT innerhalb der primären und sekundären SOC Erkrankungen des Nervensystems und der Psychiatrische Erkrankungen.

d: Ausgewählte UE nach PT der neurotoxikologischen Ereignisse, die von Celgene unter Berücksichtigung der biologischen/pharmakologischen Plausibilität einer Arzneimittel-Ereignis-Beziehung bestimmt wurden, und bekannte Neurotoxizitäten, die im Zusammenhang mit dieser Medikamentenklasse berichtet wurden und mit den veröffentlichten Richtlinien für CAR-T-Enzephalopathie übereinstimmen, sowie nach klinischer Beurteilung.

Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (Adverse Event of Special Interest)

Tabelle 4-94: Ergebnisse zu **Schweren unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse** (CTCAE Grad ≥ 3) für die **Studie KarMMa**

Studie				
KarMMa (Datenschnitt 21.12.2020)				
	Leukapherese Analyse-Set (ITT)[a] (N = 136)	**Ide-Cel behandelte Population[a] (N = 124)**		
	Leukapherese bis vor LDC	**LDC bis Infusion mit Ide-Cel**	**Bei oder nach der Infusion mit Ide-Cel**	**LDC bis Ende des Follow-Up**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Patienten mit mindestens einem schweren UESI (CTCAE Grad ≥)3	39 (28,7)	65 (52,4)	122 (98,4)	123 (99,2)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	0	0	7 (5,6)	7 (5,6)
Zytopenie – Anämie	15 (11,0)	25 (20,2)	74 (59,7)	79 (63,7)
Zytopenie – Lymphopenie	8 (5,9)	25 (20,2)	34 (27,4)	37 (29,8)
Zytopenie – Neutropenie	15 (11,0)	37 (29,8)	115 (92,7)	118 (95,2)
Zytopenie – Gesamt	32 (23,5)	64 (51,6)	119 (96,0)	121 (97,6)
Zytopenie – Thrombozytopenie	14 (10,3)	21 (16,9)	66 (53,2)	68 (54,8)
Zytopenie – Panzytopenie	0	0	1 (0,8)	1 (0,8)
Infektionen – Bakteriell	2 (1,5)	0	7 (5,6)	7 (5,6)
Pilzinfektionen	0	0	1 (0,8)	1 (0,8)
Infektionen – Gesamt	7 (5,1)	3 (2,4)	33 (26,6)	33 (26,6)
Infektionen – Erreger unspezifiziert	5 (3,7)	3 (2,4)	23 (18,5)	24 (19,4)
Infektionen – Viral	0	0	10 (8,1)	10 (8,1)
Neurologische Toxizität – Breitb	3 (2,2)	0	18 (14,5)	18 (14,5)
Neurologische Toxizität – Fokussiertc	1 (0,7)	0	8 (6,5)	8 (6,5)
Neue Malignität	0	0	3 (2,4)	3 (2,4)
Makrophagenaktivierungssyndrom	0	0	2 (1,6)	2 (1,6)

a: Für Patienten, die Ide-Cel in einem Dosisbereich von 300 – 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen erhalten haben (Ide-Cel behandelte Population) bzw. für diesen Dosisbereich vorgesehen waren (Leukapherese Analyse-Set (ITT)).

b: Alle UE nach PT innerhalb der primären und sekundären SOC Erkrankungen des Nervensystems und der Psychiatrische Erkrankungen.

c. Ausgewählte UE nach PT der neurotoxikologischen Ereignisse, die von Celgene unter Berücksichtigung der biologischen/pharmakologischen Plausibilität einer Arzneimittel-Ereignis-Beziehung bestimmt wurden, und bekannte Neurotoxizitäten, die im Zusammenhang mit dieser Medikamentenklasse berichtet wurden und mit den veröffentlichten Richtlinien für CAR-T-Enzephalopathie übereinstimmen, sowie nach klinischer Beurteilung.

Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-to-Treat; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (Adverse Event of Special Interest)

Tabelle 4-95: Ergebnisse zu **Schweren unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse nach Kategorie** (CTCAE Grad ≥ 3) für die **Studie CRB-401**

CRB-401 (Datenschnitt 07.04.2020)				
	Leukapherese Analyse-Set (ITT)[a, b] (N = 42)	**Ide-Cel behandelte Population[a, b] (N = 38)**		
	Leukapherese bis vor LDC	**LDC bis Infusion mit Ide-Cel**	**Bei oder nach der Infusion mit Ide-Cel bis Ende des Follow-Up**	**LDC bis Ende des Follow-Up**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Patienten mit mindestens einem schweren UESI (CTCAE Grad ≥ 3)	11 (26,2)	24 (63,2)	36 (94,7)	36 (94,7)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	0	0	3 (7,9)	3 (7,9)
Zytopenie – Anämie	3 (7,1)	7 (18,4)	24 (63,2)	25 (65,8)
Zytopenie – Lymphopenie	4 (9,5)	15 (39,5)	15 (39,5)	18 (47,4)
Zytopenie – Neutropenie	8 (19,0)	12 (31,6)	34 (89,5)	34 (89,5)
Zytopenie – Gesamt	11 (26,2)	24 (63,2)	35 (92,1)	36 (94,7)
Zytopenie – Thrombozytopenie	5 (11,9)	2 (5,3)	22 (57,9)	22 (57,9)
Infektionen – Bakteriell	0	1 (2,6)	2 (5,3)	3 (7,9)
Infektionen – Gesamt	2 (4,8)	1 (2,6)	9 (23,7)	10 (26,3)
Infektionen – Erreger unspezifiziert	2 (4,8)	0	8 (21,1)	8 (21,1)
Infektionen – Viral	0	0	1 (2,6)	1 (2,6)
Neurologische Toxizität – Breit[c]	2 (4,8)	0	7 (18,4)	7 (18,4)
Neurologische Toxizität – Fokussiert[d]	0	0	2 (5,3)	2 (5,3)
Neue Malignität	0	0	1 (2,6)	1 (2,6)

a: Kombinierte Daten für Teil A + Teil B

b: Für Patienten, die Ide-Cel in der Dosisstufe 450 x 10^6 CAR-positive T-Zellen erhalten haben (Ide-Cel behandelte Population) bzw. für diese Dosisstufe vorgesehen waren (Leukapherese Analyse-Set (ITT)).

c: Alle UE nach PT innerhalb der primären und sekundären SOC Erkrankungen des Nervensystems und der Psychiatrische Erkrankungen.

d: AusgewählteUE nach PT der neurotoxikologischen Ereignisse, die von Celgene unter Berücksichtigung der biologischen/pharmakologischen Plausibilität einer Arzneimittel-Ereignis-Beziehung bestimmt wurden, und bekannte Neurotoxizitäten, die im Zusammenhang mit dieser Medikamentenklasse berichtet wurden und mit den veröffentlichten Richtlinien für CAR-T-Enzephalopathie übereinstimmen, sowie nach klinischer Beurteilung.

Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); UE: Unerwünschtes Ereignis; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (Adverse Event of Special Interest)

In der Zusammenschau zeigte sich für Ide-Cel ein erwartbares und gut handbares Sicherheitsprofil mit für eine CAR-T-Zelltherapie charakteristischen Nebenwirkungen, die sich primär auf den Zeitraum nach der Infusion von Ide-Cel beschränken und nicht dauerhaft auftreten.

In der der Studie KarMMa traten zum Datenschnitt vom 21.12.2020 bei 125 Patienten (über alle Dosisstufen hinweg) in der Ide-Cel behandelten Population Neutropenien des CTCAE Grades 3 oder 4 innerhalb des ersten Monats nach der Infusion mit Ide-Cel auf. Von diesen 125 Patienten hatten 52 (41,6 %) eine anhaltende Neutropenie des CTCAE Grades 3 oder 4 am Ende von Monat 1. Nach Monat 1 verbesserte sich hingegen bei 43 (82,7 %) dieser Patienten die Neutropenie von CTCAE Grad 3 oder 4 auf die Grade 0 bis 2. Die mediane Zeit bis zur Rückbildung betrug für diese Patienten 1,9 Monate (Spannweite: 1,2 bis 5,6 Monate). Für die insgesamt 52 Patienten mit einem Ereignis (siehe oben) betrug die mediane Zeit bis zur Rückbildung 2,0 Monate (Spannweite: 1,9 bis 2,1 Monate). Die Reversibilität der Patienten für Neutropenien der CTCAE Grade 3 oder 4 waren über alle Dosisstufen hinweg vergleichbar (Celgene 2021).

Thrombozytopenien des CTCAE Grades 3 oder 4 traten in der Studie KarMMa zum Datenschnitt vom 21.12.2020 bei 83 Patienten (über alle Dosisstufen hinweg) in der Ide-Cel behandelten Population innerhalb des ersten Monats nach der Infusion mit Ide-Cel auf (Celgene 2021). Von diesen 83 Patienten hatten 62 (74,7 %) eine anhaltende Neutropenie des CTCAE Grades 3 oder 4 am Ende von Monat 1. Nach Monat 1 verbesserte sich hingegen bei 43 (69,4 %) dieser Patienten die Neutropenie von CTCAE Grad 3 oder 4 auf die Grade 0 bis 2. Die mediane Zeit bis zur Rückbildung betrug für diese Patienten 2,1 Monate (Spannweite: 1,2 bis 13,8 Monate). Für die insgesamt 62 Patienten mit einem Ereignis (siehe oben) betrug die mediane Zeit bis zur Rückbildung 3,0 Monate (Spannweite: 2,1 bis 5,5 Monate). Die Reversibilität der Patienten für Neutropenien der CTCAE Grade 3 oder 4 waren über alle Dosisstufen hinweg vergleichbar (Celgene 2021).

Das Zytokin-Freisetzungssyndrom trat in der Studie KarMMa in der Ide-Cel behandelten Population mit CTCAE 1 oder 2 bei 100 Patienten (78,3 %), mit CTCAE Grad 3 oder 4 bei 6 Patienten (4,7 %) und mit CTCAE Grad 5 bei einem Patienten (0,8 %) auf (über alle Dosisstufen hinweg). Im Median dauerte das unerwünschte Ereignis des Zytokin-Freisetzungssymdroms lediglich 5 Tage an (Spannweite: 2 bis 63 Tage). Das Zytokin-Freisetzungssyndrom trat mit CTCAE Grad 3 oder höher maximal mit einer Dauer von 23 Tage auf. (Celgene 2021). Das Zytokin-Freisetzungssyndrom stellt ein für eine CAR-T-Zelltherapie spezifisches unerwünschtes Ereignis dar, welches nach der Infusion mit Ide-Cel jedoch nur zeitlich sehr begrenzten auftrat.

Neurologische Toxizität – Fokussiert trat in der Studie KarMMa in der Ide-Cel behandelten Population als unerwünschtes Ereignis mit CTCAE Grad 1 oder 2 bei 44 Patienten (34,4 %), CTCAE Grad 3 bei 7 Patienten (5,5 %), mit CTCAE Grad 4 bei keinem der Patienten und mit CTCAE Grad 5 bei einem Patienten (0,8 %) auf (über alle Dosisstufen hinweg). Im Median dauerte das unerwünschte Ereignis der Neurologischen Toxizität – Fokussiert (unabhängig vom Schweregrad) 4 Tage an (Spannweite: 1 bis 242 Tage). Mit einem Schweregrad von

CTCAE Grad 3 oder höher dauerte die Neurologische Toxizität – Fokussiert im Median lediglich 2 Tage an (Spannweite: 2 bis 26 Tage) (Celgene 2021).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie KarMMa wurde u. a. in Deutschland und primär in westlichen Industrieländern durchgeführt. Die Studie CRB-401 wurde ausschließlich in den USA durchgeführt. Somit wurden beide Studien in Ländern durchgeführt, in denen der medizinische Versorgungsstandard mit dem in Deutschland vergleichbar ist. Es gibt zudem keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Studienergebnisse auch unter Berücksichtigung der demographischen Daten und der Charakteristika der eingeschlossenen Patienten grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.3.3.8 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.***

Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Subgruppen Alter, Refraktäritätsstatus (Doppelrefraktärität bzw. Penta-Refraktärität) und vorliegendes extramedulläres Plasmozytom (EMP) sind in Anhang 4-G dargestellt.

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).

Eingeschlossene Studien für das zu bewertende Arzneimittel umfassen die Studie KarMMa und die Studie CRB-401.

Studie KarMMa

- Studienberichte: Celgene 2020a, 2021
- Publikationen: Munshi 2021
- Studienregistereinträge:
  - ClinicalTrials.gov: ClinicalTrials.gov 2021a
  - EU-Clinical Trials: EU-CTR 2017
  - WHO ICTRP: WHO ICTRP 2021b

Studie CRB-401

- Studienberichte: Celgene 2020b
- Publikationen: Raje 2019
- Studienregistereinträge:
  - ClinicalTrials. gov: ClinicalTrials.gov 2020
  - WHO ICTRP: WHO ICTRP 2021a

4.3.2.4 Indirekte Vergleiche auf Basis weiterer Untersuchungen

Für die nachfolgenden Informationen wurde sich an der Struktur des Abschnittes 4.3.2.1 orientiert.

4.3.2.4.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

4.3.2.4.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-96: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abge-schlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
KarMMa (BB2121-MM-001)	Ja	Ja	Laufend	Studiendauer: ca. 7 Jahre Primärer Datenschnitt: 16.10.2019 2. Datenschnitt: 14.01.2020 3. Datenschnitt: 07.04.2020 4. Datenschnitt: 21.12.2020	Ide-Cel
CRB-401	Ja	Ja	Laufend	Studiendauer: ca. 8 Jahre Primärer Datenschnitt: 22.07.2019 2. Datenschnitt 14.01.2020 3. Datenschnitt: 07.04.2020	Ide-Cel
NDS-MM-003	Nein[a]	Ja	Abgeschlossen	Studiendauer: nicht zutreffend, da es sich bei der Studie NDS-MM-003 um eine retrospektive Kohortenstudie handelt[b] Datenschnitt: 30.10.2019	Konventionelle Therapieoption

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abge-schlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
PREAMBLE	Nein	Ja	Laufend	Studiendauer: ca. 8 Jahre Datenschnitt: 16.09.2020	Konventionelle Therapieoption
OPTIMISMM (MM-007)	Nein[b]	Ja	Laufend	Studiendauer: Januar 2013 bis vsl. Mai 2022 Datenschnitt: 15.09.2018	a) PVd b) Vd
NIMBUS (MM-003)	Nein[d]	Ja	Abgeschlossen	Studiendauer: März 2011 bis August 2017 (ca. 6,5 Jahre) Datenschnitt: 1. Datenschnitt: 07.09.2012 2. Datenschnitt: 01.03.2013 3. Datenschnitt: 01.09.2013	a) Pd b) HD-Dex
ELOQUENT-3 (CA204-125)	Nein[e]	Ja	Laufend	Studiendauer: März 2016 bis “laufend“ (ca. 5 Jahre) Datenschnitte: 1. Datenschnitt Februar 2018 2. Datenschnitt November 2018 3. Datenschnitt Februar 2021	a) EPd b) Pd

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abge-schlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
a: Im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der EMA ergänzend zu den Zulassungsstudien eingereicht. b: Die Studiendauer ist nicht zutreffend, da es sich bei der Studie NDS-MM-003 um eine retrospektive Kohortenstudie handelt. Die Datensammlung erfolgte über Studienzentren (dabei primär Zentren in Nordamerika und Europa einschließlich Deutschland), US-Register sowie Forschungsdatenbanken. Als Indexdatum (Studientag 1) wurde das Datum des Beginns der nachfolgenden Myelom-Therapien für Patienten, nach Erfüllung der Einschlusskriterien für die RRMM bzw. ERRMM Kohorte erfüllten, definiert. Für die RRMM Kohorte war T0 wie folgt definiert: Datum des Beginns der nachfolgenden Myelom-Therapie nach mindestens zweiaufeinanderfolgenden Zyklen einer Therapie mit PI, IMiD® und Anti-CD38-Antikörper bis zum 30. September 2018 und unter der Voraussetzung, dass am 16. November 2015 oder später eine Therapie mit einem Anti-CD38-Antikörper erfolgte. Für die ERRMM Kohorte war T0 wie folgt definiert: Datum des Beginns der nachfolgenden Myelom-Therapie nach Auftreten von PD innerhalb von 60 Tagen nach Abschluss der letzten Myelom-Therapie, welche der vierten oder späteren Behandlung nach Erfüllung der Studieneinschlusskriterien entsprach. Das Studienende war definiert als das Datum des Todes des Patienten, des Datenschnitts, oder Studienabbruch, jenachdem welches Ereignis zuerst eintrat. Studienteilnehmer wurden nach dem Indexdatum für maximal 730 Tage nachbeobachtet. c: Hierbei handelt es sich um die pivotale Studie für PVd. d: Hierbei handelt es sich um die pivotale Studie für Pd. e: Hierbei handelt es sich um die pivotale Studie für EPd. Abkürzungen: EPd: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason; ERRMM: Eligible RRMM; HD-Dex: Hochdosiertes Dexamethason (High Dose Dexamethasone); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IMiD®: Immunmodulator; EPd: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); Pd: Pomalidomid + Dexamethason; PVd: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason; RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom; Vd: Bortezomib + Dexamethason; PI: Proteasominhibitor					

Die obige Tabelle entspricht dem Stand vom 02.11.2021.

Tabelle 4-97: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.2.4.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Ide-Cel ist ausgewiesen als ein Orphan Drug. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Als Vergleichstherapie ist der Vergleichsarm der zulassungsbegründenden Studien heranzuziehen. Da die Zulassungsentscheidung ausschließlich auf nicht-vergleichenden Studien beruht, wurden zur Einordnung und Quantifizierung des medizinischen Nutzens ITCs durchgeführt. Da dem pU patientenindividuelle Daten aus klinischen und RWE Studien im AWG des Multiplen Myeloms für einen ITC vorliegen (siehe Tabelle 4-96), die die Möglichkeit bieten, eine strukturgleiche Patientenpopulation zu selektieren und darüber hinaus die vergleichende Analyse für mögliche Confounder zu adjustieren, wurde keine separate systematische Literaturrecherche für bisher bekannte Therapieoptionen im AWG des

Multiplen Myeloms durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.2). Die vorliegende auf individuellen Patientendaten beruhende Evidenz ist als bestverfügbare Evidenz anzusehen.

4.3.2.4.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Tabelle 4-98: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien für indirekte Vergleiche

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)
Nicht zutreffend.				
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.				

Da Ide-Cel als ein Orphan Drug ausgewiesen ist und dem pU patientenindividuelle Daten für einen ITC vorlagen, wurde keine separate systematische Studienrecherche für bisher bekannte Therapieoptionen im AWG des Multiplen Myeloms durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.2 und Abschnitt 4.3.2.4.1.2).

Da für die ITCs patientenindividuelle Daten der Studien des pU herangezogen wurden, konnten über das Suchportal der EMA und der AMIce Datenbank bei der Suche am 02.11.2021 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente für die herangezogenen Studien identifiziert werden, als die, die dem Dossier angehängt sind.

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

Tabelle 4-99: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien für indirekte Vergleiche

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)
OPTIMISMM (MM-007)	G-BA Vorgangsnummer: 2019-06-15-D-456 Modul 4 (Celgene GmbH 2019) Nutzenbewertung (IQWiG 2019b) Beschlusstext (G-BA 2019a) Tragende Gründe (G-BA 2019b)	Ja	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
NIMBUS (MM-003)	G-BA Vorgangsnummer: 2015-10-01-D-193 Modul 4 (Celgene GmbH 2015) Nutzenbewertung (IQWiG 2015) Beschlusstext (G-BA 2016a) Tragende Gründe (G-BA 2016c)	Ja	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
ELOQUENT-3 (CA204-125)	G-BA Vorgangsnummer: 2019-10-01-D-490 Modul 4 (BMS 2019) Nutzenbewertung (IQWiG 2019a) Beschlusstext (G-BA 2020a) Tragende Gründe (G-BA 2020c) G-BA Vorgangsnummer: 2021-07-01-D-708 Modul 4 (BMS 2021b) Nutzenbewertung IQWiG (IQWiG 2021)	Ja	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Die Suche auf der Website des G-BA wurde am 02.11.2021 und für die Studien durchgeführt, welche für einen ITC herangezogen wurden. Für die Studien MM-007, MM-003 und ELOQUENT-3 konnten relevante zusätzliche Quellen identifiziert werden (siehe Tabelle 4-99). Es ist zu beachten, dass zum Zweck der ITCs Kohorten aus den Studien selektiert wurden, für welche patientenindividuelle Daten vorlagen.

4.3.2.4.1.5 Resultierender Studienpool: Studien für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-100: Studienpool – Studien für indirekte Vergleiche

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])
placebokontrolliert						
keine						
aktivkontrolliert						
Kohorte[e] aus OPTIMISMM (MM-007)	Nein	Ja	Nein	Ja (Celgene 2020d)	Ja ClinicalTrials.gov.: NCT01734928 (ClinicalTrials.gov 2021b) EU-Clinical Trials: 2014-000268-17 (EU-CTR 2014a) WHO ICTRP: NCT01734928 (WHO ICTRP 2021b)	Ja (Richardson 2019)
Kohorte[f] aus NIMBUS (MM-003)	Nein	Ja	Nein	Ja (Celgene 2013)	Ja ClinicalTrials.gov.: NCT01311687 (ClinicalTrials.gov 2018a) EU-Clinical Trials: 2010-019820-30 (EU-CTR 2010) WHO ICTRP: EUCTR2010-019820-30-BE (WHO ICTRP 2020)	Ja (Miguel 2013)

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])
Kohorte[f] aus ELOQUENT-3 (CA204-125)	Nein	Ja	Nein	Ja (BMS 2018)	Ja ClinicalTrials.gov.: NCT02654132 (ClinicalTrials.gov 2016) EU-Clinical Trials: (EU-CTR 2014b) WHO ICTRP: (WHO ICTRP 2020)	Ja (Dimopoulos 2018)
Einarmig						
KarMMa (BB2121-MM-001)	Ja	Ja	nein	Ja (Celgene 2020a)	Ja ClinicalTrials.gov.: NCT03361748 (ClinicalTrials.gov 2021a) EU-Clinical Trials: 2017-002245-29 (EU-CTR 2017) WHO ICTRP: NCT03361748 (WHO ICTRP 2021b)	Ja (Munshi 2021)
CRB-401	ja	Ja	Nein	Ja (Celgene 2020b)	Ja ClinicalTrials.gov.: NCT02658929 (ClinicalTrials.gov 2020) WHO ICTRP: NCT NCT02658929 (WHO ICTRP 2021c)	Ja (Raje 2019)

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])
Beobachtungsstudien						
CA089-003[g]	Ja	Ja	Nein	Ja (Celgene 2020c)	Nein	Ja Publikation (Jagannath 2021) Studienprotokoll für ITC (BMS 2021d)
CA089-007[h]	Ja	Ja	Nein	Ja (BMS 2020)	Ja ClinicalTrials.gov.: NCT01838512 (ClinicalTrials.gov 2018b)	Studienprotokoll für ITC (BMS 2021e)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war.

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

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

e: ERRMM Kohorte sowie Kohorte zum Abgleich des Sicherheitsprofils.

f: Kohorte zum Abgleich des Sicherheitsprofils.

g: Zur Beschreibung diente die Ursprungsstudie NDS-MM-003, aus der Patienten für den ITC gemäß Studienprotokoll CA089-003 eingeschlossen wurden. Details finden sich unter der Studienbeschreibung.

h: Zur Beschreibung diente die Ursprungsstudie PREAMBLE, aus der Patienten für den ITC gemäß Studienprotokoll CA089-007 eingeschlossen wurden. Details finden sich unter der Studienbeschreibung.Abkürzungen: ERRMM: Eligible RRMM; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ITC: Indirect Treatment Comparison (in diesem Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator); WHO ICTRP: World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Ide-Cel ist ausgewiesen als ein Orphan Drug. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Als Vergleichstherapie ist der Vergleichsarm der zulassungsbegründenden Studien heranzuziehen. Da die Zulassungsentscheidung ausschließlich auf nicht-vergleichenden Studien beruht, wurden zur Einordnung und Quantifizierung des medizinischen Nutzens ITCs durchgeführt. Da dem pU patientenindividuelle Daten aus klinischen Studien und RWE Studien im AWG des Multiplen Myeloms vorliegen, die die Möglichkeit bieten, eine strukturgleiche Patientenpopulation zu selektieren und darüber hinaus die vergleichende Analyse für mögliche Confounder zu adjustieren, wurde keine separate bibliografische

Literaturrecherche und Suche in Studienregistern für bisher bekannte Therapieoptionen im AWG des Multiplen Myeloms durchgeführt. Die vorliegende auf individuellen Patientendaten beruhende Evidenz ist als bestverfügbare Evidenz anzusehen.

Es wurden gemäß der Studienprotokolle der Studien CA089-003 und CA089-007 des pU, ITCs von Ide-Cel gegenüber der jeweilig definierten ERRMM Kohorte aus den RWE Studien NDS-MM-003 und PREAMBLE durchgeführt. Bei der Studie NDS-MM-003 handelt es sich um eine globale, nicht-interventionelle, retrospektive, multizentrische Studie zur Generierung von RWE in Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die bereits einen IMiD®, einen PI und einen Anti-CD38-Antikörper, erhalten haben. Das Studienprotokoll CA089-003 sieht einen Vergleich der Wirksamkeitsdaten von Ide-Cel aus der Studien KarMMa und der Studie CRB-401 gegenüber den RWE Daten der NDS-MM-003 vor. Ergebnisse dieses Vergleichs waren ebenfalls Bestandteil der eingereichten Studienunterlagen für die Zulassung bei der EMA, wobei die in diesem Nutzenbewertungsdossier dargestellten Analysen an die Anforderungen der Nutzenbewertung angepasst wurden. Die Studie PREAMBLE ist eine prospektive, multiregionale, beobachtende Kohortenstudie, die Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom sowie neu diagnostizierte Patienten mit Multiplem Myelom umfasst. Es handelt sich hierbei ebenfalls um eine RWE Studie. Das Studienprotokoll CA089-007 sieht einen Vergleich dieser RWE Daten mit den Wirksamkeitsdaten von Ide-Cel aus den Studie KarMMa und CRB-401 vor. Aus den beiden RWE Studien NDS-MM-003 und PREAMBLE wurden jeweils die ERRMM Kohorten gebildet, die die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien der Studien KarMMa und CRB-401 erfüllten und somit eine vergleichbare Patientenpopulation zur Ide-Cel Patientenpopulation darstellten.

Des Weiteren wurden für den ITC von Ide-Cel gegenüber der ERRMM Kohorte der Studie MM-007 patientenindividuelle Daten der Studie MM-007 herangezogen. Es handelt sich hierbei um eine Phase III-Studie des pU zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason (PVd) zu Bortezomib + Dexamethason (Vd) bei erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Myelom-Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben. Aus der Studie MM-007 wurden jeweils separate Kohorten für die Vergleiche zur Wirksamkeit und Sicherheit herangezogen. Zum einen wurde eine ERRMM Kohorte für einen ITC zum OS und zum anderen eine weitere Kohorte zum Abgleich des Sicherheitsprofils herangezogen. Für den ITC zum OS wurden in der ERRMM Kohorte diejenigen Patienten berücksichtigt, welche entweder bereits zu Studienbeginn oder im Rahmen der Nachbeobachtungszeit die wesentlichen Einschlusskriterien der Studie KarMMa bzw. CRB-401 (siehe 4.2.5.6.2) erfüllten. Für die Verträglichkeit bzw. zum Abgleich des Sicherheitsprofils im Rahmen eines deskriptiven Vergleichs wurde aus der Studie MM-007 eine separate Kohorte für herangezogen, um einen mit den Ide-Cel Studien vergleichbaren Erfassungs- und Berichtsstandard für unerwünschte Ereignisse sicherzustellen (siehe Abschnitt 4.2.5.6). Es wurden Patienten betrachtet, die bereits zu Studienbeginn mindestens drei oder mehr Vortherapien erhalten hatten. Es wurden abweichend von der ERRMM Kohorte für den ITC zum OS keine weiteren Einschlusskriterien definiert. Dieser Vergleich bezieht sich somit auf eine hinreichend ähnliche Patientenpopulation und stellt sicher, dass der Erhebungsstandard für unerwünschte Ereignisse dem der Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 vergleichbar ist.

Des Weiteren wurden die RCT MM-003 und ELOQUENT-3 für einen deskriptiven Vergleich der Endpunktkategorie Verträglichkeit herangezogen. Hierfür wurden ebenso diejenigen Patienten ausgewählt, die mindestens drei Vortherapien erhalten haben, um eine weitgehend vergleichbare Patientenpopulation zu Ide-Cel zu bilden.

4.3.2.4.2 Charakteristika der Studien für ITCs

4.3.2.4.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 4-101: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien und daraus für ITCs gebildete Kohorten

Studie	Studiendesign	Population[i]	Interventionen (Zahl der Patienten)[j]	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
KarMMa	siehe Tabelle 4-45					
CRB-401	siehe Tabelle 4-45					
NDS-MM-003[a]	Nicht interventionell, retrospektiv, multizentrisch	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit Multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Myelom-Therapien erhalten haben, einschließlich einem Immunmodulator, einem Proteasominhibitor und einem Anti-CD38-Antikörper	Keine (nicht-interventionelle Studie)	Studiendauer: nicht zutreffend, da es sich bei der Studie NDS-MM-003 um eine retrospektive Kohortenstudie handelt[d] Datenschnitt: 30.10.2019	Die Datensammlung erfolgte über Studienzentren (dabei primär Zentren in Nordamerika und Europa einschließlich Deutschland), US-Register sowie Forschungsdatenbanken. Es konnten Daten von behandelten Patienten ab dem Zeitpunkt der Zulassung von Daratumumab in den USA (Nov. 2015) bis Juni 2018 in die Studie eingeschlossen werden.	Primärer Endpunkt: ORR Sekundäre Endpunkte: OS PFS Ansprechen gemäß IMWG Kriterien

Studie	Studiendesign	Population[i]	Interventionen (Zahl der Patienten)[j]	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PREAMBLE[b]	Prospektiv, multi-regional, beobachtend	Gruppe A: Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom Gruppe B: Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre), die eine Erstlinientherapie zur Behandlung des Multiplen Myeloms erhalten	Keine (Kohortenstudie)	Studiendauer: Ca. 12 Jahre Datenschnitt: 16.09.2020	Die Datensammlung erfolgte über verschiedene medizinische Zentren (z. B. ambulante, stationäre und akademische Einrichtungen und Onkologiezentren) in Nordamerika und Europa. Die Datensammlung erfolgt seit 2012.	Primärer Endpunkt: OS PFS Sekundäre Endpunkte: PRO (Gesundheitsbezogene Lebensqualität) Verträglichkeit

Studie	Studiendesign	Population[i]	Interventionen (Zahl der Patienten)[j]	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
OPTIMISMM (MM-007)[c]	RCT, offen, parallel, kontrolliert, multizentrisch, Phase III-Studie	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Myelom-Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben; ECOG PS ≤ 2	PVd: n = 281 Vd: n = 278 Anzahl der Patienten in der für den ITC herangezogenen Kohorte (OS)[e]: n = 41 Anzahl der Patienten in der für den ITC herangezogenen Kohorte (Verträglichkeit)[e]: PVd: n = 63 Vd: n = 75	Studiendauer: Januar 2013 bis vsl. Mai 2022 Ereignisgesteuert (Behandlung bis Krankheits-progression oder Studienabbruch) Nachbeobachtungszeit: für mindestens fünf Jahre ab Randomisierung des letzten Patienten oder länger falls medizinisch indiziert, kürzeres Follow-up bei Rücknahme des informed consent, Lost-to-follow-up oder Tod Nachbeobachtung: Andauernd Datenschnitt: September 2019	Ort: 133 Studienzentren: Dänemark (3), Deutschland (6), Finnland (2), Frankreich (7), Griechenland (4), Irland (3), Israel (1), Italien (12), Japan (5), Kanada (4), Niederlande (1), Norwegen (1), Österreich (2), Polen (6), Portugal (5), Russland (3), Schweden (4), Spanien (6), Türkei (10), UK (11), USA (37) Erster Patient eingeschlossen: 01/2013	Primärer Endpunkt: PFS Sekundäre/explorative Endpunkte: OS Ansprechen gemäß IMWG Kriterien TTP Symptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand von EORTC QLQ-C30 und -MY20 Verträglichkeit

Studie	Studiendesign	Population[i]	Interventionen (Zahl der Patienten)[j]	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
NIMBUS (MM-003)[c]	RCT, offen, parallel	≥ 18 Jahre mit refraktärem oder rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mind. zwei Myelom-Therapien (inkl. Lenalidomid und Bortezomib) erhalten haben; ECOG PS ≤ 2	Pd: n = 302 HD-Dex: n = 153 Anzahl der Patienten in der für den ITC herangezogenen Kohorte (Verträglichkeit): Pd: n = 290 HD-Dex: n = 143	Studiendauer: März 2011 bis August 2017 (ca. 6,5 Jahre) Ereignisgesteuert (Behandlung bis Krankheitsprogression oder Studienabbruch) Nachbeobachtungszeit: Fünf Jahre nach Randomisierung[f] Datenschnitt: - Datenschnitt 07.09.2012 - Datenschnitt 01.03.2013 - Datenschnitt 01.09.2013	Ort: 93 Zentren: Europa (68, davon 9 in Deutschland mit 69 Patienten), Australien (10), Kanada (10), Russland (4), USA (1) Erster Patient eingeschlossen: 03/2011 Finale Analyse: 09/2012 Weitere Analysezeitpunkte: 03/2013; 09/2013	Primärer Endpunkt: PFS[g] Sekundäre Endpunkte: OS[g] Lebensqualität TTP Ansprechrate gemäß den IMWG und EBMT Kriterien Klinisches Ansprechen (ECOG, Knochenschmerzen) Symptomlast gemäß Patientenfragebögen Verträglichkeit

Studie	Studiendesign	Population[i]	Interventionen (Zahl der Patienten)[j]	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ELOQUENT-3[c] (CA204-125)	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase II-Studie	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorhergehende Therapielinien erhalten haben und bei denen die Therapie mit Lenalidomid und einem Proteasominhibitor versagt hat	EPd: n = 60, Pd: n = 57 Anzahl der Patienten in der für den ITC herangezogenen Kohorte (Verträglichkeit): EPd: n = 47 Pd: n = 38	Screening: ≤ 28 Tage Behandlung: Bis zur Krankheits-progression oder inakzeptabler Toxizität Follow-Up: - OS, MDASI-MM und EQ-5D bis zum Tod - PFS und ORR bis zur Krankheitsprogression - UE bis 60 Tage nach Therapieabbruch Datenschnitte: - finale PFS-Analyse: 02/2018 - von der EMA zusätzlich angeforderte Analyse: 11/2018 - finale OS-Analyse: 02/2021	Ort: 39 Studienzentren in 10 Ländern[h]: USA, Kanada, Japan, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Italien, Niederlande, Polen, Spanien Zeitraum: 03/2016 – laufend	Primärer Endpunkt: PFS Sekundäre Endpunkte: ORR OS Patientenrelevante, explorative Endpunkte: Verträglichkeit MDASI-MM EQ-5D

Studie	Studiendesign	Population[i]	Interventionen (Zahl der Patienten)[j]	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte

a: Zur Beschreibung diente die Ursprungsstudie NDS-MM-003, aus der Patienten für den ITC gemäß Studienprotokoll CA089-003 eingeschlossen wurden. Details finden sich unter der Studienbeschreibung.

b: Zur Beschreibung diente das Studienprotokoll der Studie PREAMBLE, aus der Patienten für den ITC gemäß Studienprotokoll CA089-007 eingeschlossen wurden. Details finden sich unter der Studienbeschreibung.

c: Zur Beschreibung diente die Studie MM-007/MM-003/ELOQUENT-3. Für den ITC wurde jeweils eine Kohorte der jeweiligen Studie MM-007/MM-003/ELOQUENT-3 herangezogen. Details finden sich unter der Studienbeschreibung.

d: Als Indexdatum (Studientag 1) wurde das Datum des Beginns der nachfolgenden Myelom-Therapien für Patienten, nach Erfüllung der Einschlusskriterien für die RRMM bzw. ERRMM Kohorte erfüllten, definiert. Für die RRMM Kohorte war T0 wie folgt definiert: Datum des Beginns der nachfolgenden Myelom-Therapie nach mindestens zweiaufeinanderfolgenden Zyklen einer Therapie mit PI, IMiD® und Anti-CD38-Antikörper bis zum 30. September 2018 und unter der Voraussetzung, dass am 16. November oder später eine Therapie mit einem Anti-CD38-Antikörper erfolgte. Für die ERRMM Kohorte war T0 wie folgt definiert: Datum des Beginns der nachfolgenden Myelom-Therapie nach Auftreten von PD innerhalb von 60 Tagen nach Abschluss der letzten Myelom-Therapie, welche der vierten oder späteren Behandlung nach Erfüllung der Studieneinschlusskriterien entsprach. Das Studienende war definiert als das Datum des Tod des Patienten, des Datenschnitts, oder Studienabbruch, jenachdem welches Ereignis zuerst eintrat. Studienteilnehmer wurden nach dem Indexdatum für maximal 730 Tage nachbeobachtet.

e: Patienten wurden unabhängig von den in der Studie geplanten Therapiearmen in die jeweilig relevante, separate Kohorte zum Abgleich des Wirksamkeits- oder zum Abgleich des Sicherheitsprofils eingeschlossen, sofern die Einschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.5.6.2) erfüllt waren.

f: Geplante Interimsanalyse (Futility-Analyse) für PFS bei 50 % der geplanten Ereignisse (N = 121); geplante Interimsanalyse für OS bei 106 Todesfällen (und frühestens zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse).

g: MM-003 war auf PFS und OS gepowert (d. h. auch OS wurde konfirmatorisch unter Einhaltung des globalen 5 % Signifikanzniveaus getestet).

h: Zunächst wurde geplant, die Studie in 43 Studienzentren in 11 Ländern durchzuführen. In Australien konnten keine geeigneten Patienten eingeschlossen werden, sodass die Studienzentren dort nicht an der Studiendurchführung teilnahmen.

i: Die Populationen der Studien entsprechen nicht den aus diesen Studien für die ITCs und deskriptiven Abgleiche des Sicherheitsprofil gebildeten Kohorten.

j: Insofern zutreffend, können die Einschlusskriterien der für die ITCs und für die deskriptiven Abgleiche des Sicherheitsprofils gebildeten Kohorten der Beschreibung in Abschnitt 4.2.5.6.2 entnommen werden.

Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation; EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplantation; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicine Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; EPd: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; ERRMM: Eligible RRMM; HD-Dex: Hochdosiertes Dexamethason, IMiD®: Immunmodulator; IMWG: International Myeloma Working Group; ITC: Indirect Treatment Comparison (in diesem Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator); PVd: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason; MDASI-MM: MD Anderson Symptom Inventory Multiple Myeloma Module; N: Anzahl Patienten; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); Pd: Pomalidomid + Dexamethason; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival); PI: Proteasominhibitor; PRO: Patient-Reported Outcome; PVd: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RRMM: Rezidiviertes und/oder

Studie	Studiendesign	Population[i]	Interventionen (Zahl der Patienten)[j]	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
refraktäres Multiples Myelom; TTP: Zeit bis zur Progression (Time-to-Progression); UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); Vd: Bortezomib + Dexamethason						

Tabelle 4-102: Charakterisierung der Interventionen – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Intervention	Kontrollarm	Vorbehandlung
KarMMa	siehe Tabelle 4-46		
CRB-401	siehe Tabelle 4-46		
CA089-003[a]	Keine (nicht-interventionelle, retrospektive Studie)	Keine	ERRMM Kohorte • Mindestens drei vorausgegangene Myelom-Therapien, einschließlich einem Proteasominhibitor, einem Immunmodulator und einem Anti-CD38-Antikörper • Refraktär gegenüber der letzten Therapie
CA089-007[b]	Keine (nicht-interventionelle, retrospektive Studie)	Keine	ERRMM Kohorte • Mindestens drei vorausgegangene Myelom-Therapien, einschließlich einem Proteasominhibitor, einem Immunmodulator und einem Anti-CD38-Antikörper • Refraktär gegenüber der letzten Therapie
OPTIMISMM (MM-007)[c]	21 d-Zyklen Pomalidomid (p. o.): 4 mg, alle Zyklen: Tag 1-14 + Bortezomib (i.v. oder s. c.): 1,3 mg/m² KOF Zyklus 1-8: Tag 1, 4, 8, 11 ab Zyklus 9: d 1, 8 + Dexamethason (p. o.): 20 mg (≤ 75 Jahre) oder 10 mg (> 75 Jahre) Zyklus 1-8: Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 ab Zyklus 9: Tag 1, 2, 8, 9[d]	21 d-Zyklen Bortezomib (i.v. oder s. c.): 1,3 mg/m² KOF Zyklus 1-8: Tag 1, 4, 8, 11 ab Zyklus 9: d 1, 8 + Dexamethason (p. o.) 20 mg (≤ 75 J) oder 10 mg (> 75 J) Zyklus 1-8: d 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 ab Zyklus 9: d 1, 2, 8, 9[d]	ERRMM Kohorte: • Mindestens drei Vortherapien • Behandlung mit mindestens einer Therapie mit IMiD®, PI und Anti-CD38-Antikörper • Erhalt von mindestens einer nachfolgenden Myelom-Therapie. • Refraktärität auf die letzte Vortherapie Kohorte zum Abgleich des Sicherheitsprofils: • Mindestens drei Vortherapien

Studie	Intervention	Kontrollarm	Vorbehandlung
NIMBUS (MM-003)[c]	Zyklen von 28 Tagen Teilnehmer ≤ 75 Jahren: 4 mg Pom (p. o.), qd (Tag 1-21) + 40 mg Dex (p. o.), qd (Tag 1,8,15 und 22) Teilnehmer > 75 Jahren: 4 mg Pomalidomid (p. o.), qd (Tag 1-21) + 20 mg Dexamethason p. o., qd (Tag 1,8,15 und 22)	Zyklen von 28 Tagen Teilnehmer ≤ 75 Jahre: 40 mg Dexamethason (p. o.), qd (Tag 1-4, Tag 9-12 und Tag 17-20) Teilnehmer > 75 Jahre: 20 mg Dexamethason (p. o.), qd (Tag 1-4, Tag 9-12 und Tag 17-20)	Kohorte zum Abgleich des Sicherheitsprofils: • Mindestens drei Vortherapien
ELOQUENT-3[c] (CA204-125)	Zyklus 1 + 2: Elotuzumab 10 mg/kg (Tag 1, 8, 15, 22) Pomalidomid 4 mg täglich (Tag 1-21) Dexamethason (Tag 1, 8, 15, 22) - Patienten ≤ 75 Jahre: 28 mg (oral) + 8 mg (i.v.) - Patienten > 75 Jahre: 8 mg + 8 mg (i.v.) Ab Zyklus 3: Elotuzumab 20 mg/kg (Tag 1) Pomalidomid 4 mg täglich (Tag 1-21) Dexamethason Tag 1: - Patienten ≤ 75 Jahre: 28 mg (oral) + 8 mg (i.v.) - Patienten > 75 Jahre: 8 mg (oral) + 8 mg (i.v.) Tag 8, 15, 22: - Patienten ≤ 75 Jahre: 40 mg (oral) - Patienten > 75 Jahre: 20 mg (oral)	Zyklus 1 + 2: Pomalidomid (Tag 1-21) 4 mg täglich Dexamethason (Tag 1, 8, 15, 22) - Patienten ≤ 75 Jahre: 40 mg - Patienten > 75 Jahre: 20 mg Ab Zyklus 3: Pomalidomid (Tag 1-21) 4 mg täglich Dexamethason (Tag 1, 8, 15, 22) - Patienten ≤ 75 Jahre: 40 mg - Patienten > 75 Jahre: 20 mg	Kohorte zum Abgleich des Sicherheitsprofils: • Mindestens drei Vortherapien

Studie	Intervention	Kontrollarm	Vorbehandlung
a: Zur Beschreibung diente die Ursprungsstudie NDS-MM-003, aus der Patienten für den ITC gemäß Studienprotokoll CA089-003 eingeschlossen wurden. Details finden sich unter der Studienbeschreibung.			
b: Zur Beschreibung diente die Ursprungsstudie PREAMBLE, aus der Patienten für den ITC gemäß Studienprotokoll CA089-007 eingeschlossen wurden. Details finden sich unter der Studienbeschreibung.			
c: Zur Beschreibung diente die Studie MM-007/MM-003/ELOQUENT-3. Für den ITC wurde jeweils eine Kohorte der jeweiligen Studie MM-007/MM-003/ELOQUENT-3 herangezogen. Details finden sich unter der Studienbeschreibung.			
d: Ausschließlich für die Kohorte zum Abgleich des Sicherheitsprofils zutreffend.			
Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation; ERRMM: Eligible RRMM; IMiD®: Immunmodulator; ITC: Indirect Treatment Comparison (in diesem Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator); i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; mg: Milligramm; m^2: Quadratmeter; p. o. oral; PI: Proteasominhibitor; qd: quaque die; s. c. subkutan			

Studiendesign und Studienpopulation

KarMMa

Siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1

CRB-401

Siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1

CA089-003

Für den ITC nach CA089-003 wurden Wirksamkeitsdaten zu Ide-Cel aus dem Leukapherese Analyse-Set (ITT) der klinischen Studien KarMMa und CRB-401 mit den Wirksamkeitsdaten aus der ERRM Kohorte der RWE Studie NDS-MM-003 verglichen. Die Studie NDS-MM-003 ist eine globale, nicht-interventionelle, retrospektive, multizentrische Studie zur Generierung von RWE in Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die bereits einen IMiD®, einen PI und einen Anti-CD38-Antikörper, erhalten haben. Ziele der Studie waren u. a. die Demographie, die Krankheitscharakteristika und Behandlungsmuster der aktuellen Therapielandschaft im klinischen Alltag (Real World) für diese Patientenpopulation zu beschreiben und deren Wirksamkeit gegenüber der mit Ide-Cel behandelten Population aus der Studie KarMMa zu vergleichen.

Die retrospektive Datensammlung der Studie NDS-MM-003 erfolgte über Studienzentren in Nordamerika, Europa einschließlich Deutschland, dem US-Register Connect® MM Register sowie externen Forschungsdatenbanken (Flatrion, COTA) und Netzwerken (GRN, M2Gen). Die patientenindividuellen Daten wurden in einem „single data model“ zusammengefasst.

Studienpopulation

Für den ITC nach CA089-003 der RWE Studie NDS-MM-003 gegenüber den Studien KarMMa und CRB-401 wurde aus den Patienten der Studie NDS-MM-003 eine RRMM Kohorte und eine ERRMM Kohorte gebildet. Die RRMM Kohorte umfasste Patienten, die die wesentlichen Einschlusskritieren der Studien KarMMa und CRB-401 erfüllten. Eingeschlossen wurden daher erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens

drei Therapien, einschließlich eines IMiD®, PI und Anti-CD-38-Antikörpers erhalten haben. Darüber hinaus mussten die Patienten mindestens zwei aufeinanderfolgende Behandlungszyklen für jede Therapie erhalten haben, es sei denn ein PD war das beste Ansprechen auf die Therapie. Die Behandlung mit einem Anti-CD-38-Antikörper konnte ab dem Zeitpunkt der Zulassung von Daratumumab in den USA (November 2015) erfolgt sein. In die ERRMM Kohorte wurden im weiteren Selektionsschritt Patienten eingeschlossen, die auf die letzte Therapie refraktär waren. Refraktärität wurde definiert als PD während oder innerhalb von 60 Tagen (gemessen ab der letzten Dosis) nach Abschluss der Behandlung mit der letzten Myelom-Therapie vor Studieneintritt. Zudem mussten die Patienten mindestens eine Krankheitsabschätzung nach dem Auftreten der Refraktärität oder dem dokumentierten Tod aufweisen, je nachdem was früher eintrat, und eine nachfolgende Myelom-Therapie begonnen haben. Dieser Selektionsschritt erfolgte, um eine zu den Studien KarMMa und CRB-401 vergleichbare Patientenkohorte zu bilden und den Vergleich klinischer Patientendaten bezüglich der Wirksamkeit zu ermöglichen. Die vollständige Auflistung der Einschlusskriterien für die Kohorten ist in Tabelle 4-11 in Abschnitt 4.2.5.6.2 dargestellt. Für die Nutzenbewertung wurde die ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003 gegenüber dem Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studien KarMMa und CRB-401 in Hinblick auf das OS verglichen.

Für Sensitivitätsanalysen mit PSM wurde auf Basis der ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003 zudem eine Matched RRMM Kohorte generiert. Weitere Informationen zur Matched RRMM Kohorte können dem RWE SAP entnommen werden (BMS 2021f).

Therapien ab Indexdatum

Die Therapien ab Indexdatum für die ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003 waren Bestandteil der für den ITC herangezogenen Vergleichstherapie. Tabelle 4-103 zeigt eine Übersicht der Therapien ab Indexdatum für die ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003 und ihre Häufigkeit.

Tabelle 4-103: Übersicht zu den Therapien ab Indexdatum für die ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003 für ITC nach CA089-003

Therapien ab Indexdatum	**ERRMM Kohorte**	
	N = 190	**%**
Bendamustin	1	0,5
Bendamustin + Prednison	3	1,6
Bendamustin + Bortezomib	1	0,5
Bendamustin + Bortezomib + Dexamethason	1	0,5
Bendamustin + Carfilzomib + Dexamethason	1	0,5
Bendamustin + Ixazomib/Melphalan/ZSCT/Elotuzumab + Lenalidomid	1	0,5
Bortezomib + Carmustin + Dexamethason + Lenalidomid + Stammzelltransplantation	1	0,5
Bortezomib + Cisplatin + Cyclophosphamid + Dexamethason + Doxorubicin + Etoposid	2	1,1

Therapien ab Indexdatum	**ERRMM Kohorte**	
	N = 190	**%**
Bortezomib + Cisplatin + Cyclophosphamid + Dexamethason + Doxorubicin + Etoposid + Lenalidomid/Melphalan/ZSCT/Bortezomib + Dexamethason + Elotuzumab + Lenalidomid	1	0,5
Bortezomib + Cisplatin + Cyclophosphamid + Dexamethason + Doxorubicin + Etoposid + liposomales Doxorubicin + Melphalan + Thalidomid	1	0,5
Bortezomib + Cisplatin + Cyclophosphamid + Dexamethason + Doxorubicin + Etoposid/ZSCT/Pomalidomid	1	0,5
Bortezomib + Cisplatin + Cyclophosphamid + Dexamethason + Etoposid	2	1,1
Bortezomib + Cisplatin + Cyclophosphamid + Dexamethason + Etoposid + Thalidomid	1	0,5
Bortezomib + Cisplatin + Dexamethason + Doxorubicin + Etoposid	1	0,5
Bortezomib + Cisplatin + Dexamethason + liposomales Doxorubicin + Doxorubicin + Thalidomid + Vincristin	2	1,1
Bortezomib + Cyclophosphamid + Daratumumab + Dexamethason + Pomalidomid/ZSCT	1	0,5
Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason	2	1,1
Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason + Doxorubicin	1	0,5
Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason + Pomalidomid	1	0,5
Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason/Melphalan/ZSCT	1	0,5
Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason + Doxorubicin + Etoposid + Thalidomid	2	1,1
Bortezomib + Daratumumab + Dexamethason	3	1,6
Bortezomib + Daratumumab + Dexamethason + Lenalidomid	2	1,1
Bortezomib + Daratumumab + Dexamethason + Pomalidomid	4	2,1
Bortezomib + Daratumumab + Dexamethason + Thalidomid	1	0,5
Bortezomib + Daratumumab + Dexamethason/ZSCT/Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason + Pomalidomid	1	0,5
Bortezomib + Daratumumab + Lenalidomid + Venetoclax	1	0,5
Bortezomib + Daratumumab + Pomalidomid + Prednison	1	0,5
Bortezomib + Dexamethason + Panobinostat	4	2,1
Bortezomib + Dexamethason + Panobinostat + Pomalidomid	1	0,5
Bortezomib + Dexamethason + Panobinostat + Thalidomid	1	0,5
Bortezomib + Dexamethason	2	1,1
Bortezomib + Dexamethason + Elotuzumab + Lenalidomid	1	0,5
Bortezomib + Dexamethason + Lenalidomid	1	0,5
Bortezomib + Dexamethason + Lenalidomid + Melphalan + Thalidomid	1	0,5
Bortezomib + Dexamethason + Venetoclax	3	1,6
Carfilzomib	1	0,5
Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason	2	1,1

Therapien ab Indexdatum	**ERRMM Kohorte**	
	N = 190	**%**
Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason + Lenalidomid	2	1,1
Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason + Pomalidomid	3	1,6
Carfilzomib + Dexamethason	5	2,6
Carfilzomib + Cyclophosphamid + Daratumumab + Dexamethason	1	0,5
Carfilzomib + Cyclophosphamid + Dexamethason	9	4,7
Carfilzomib + Cyclophosphamid + Dexamethason + Panobinostat	1	0,5
Carfilzomib + Cyclophosphamid + Dexamethason + Pomalidomid	1	0,5
Carfilzomib + Cyclophosphamid + Dexamethason + Pomalidomid/Bortezomib + Melphalan/ZSCT/Bortezomib + Dexamethason + Venetoclax	1	0,5
Carfilzomib + Cyclophosphamid + Dexamethason/Melphalan/ZSCT	1	0,5
Carfilzomib + Cyclophosphamid + Dexamethason/Melphalan/ZSCT/Dexamethason + Ixazomib + Lenalidomid	1	0,5
Carfilzomib + Dexamethason +Pomalidomid	16	8,4
Carfilzomib + Dexamethason + Lenalidomid	4	2,1
Carfilzomib + Dexamethason + Panobinostat	2	1,1
Carfilzomib + Dexamethason + Thalidomid	1	0,5
Carfilzomib + Pomalidomid	2	1,1
Carfilzomib + Lenalidomid + Prednison	1	0,5
Carmustin + Melphalan + Stammzelltransplantation	2	1,1
Carmustin + Stammzelltransplantation	1	0,5
Cisplatin + Cyclophosphamid + Dexamethason + Doxorubicin	1	0,5
Cisplatin + Cyclophosphamid + Dexamethason + Etoposid	5	2,6
Cyclophosphamid	2	1,1
Cyclophosphamid + Dexamethason	2	1,1
Cyclophosphamid + Daratumumab	1	0,5
Cyclophosphamid + Daratumumab + Dexamethason + Pomalidomid	4	2,1
Cyclophosphamid + Dexamethason + Pomalidomid	3	1,6
Cyclophosphamid + Thalidomid	1	0,5
Daratumumab	3	1,6
Daratumumab + Dexamethason + Lenalidomid	5	2,6
Daratumumab + Dexamethason + Pomalidomid	5	2,6
Daratumumab + Dexamethason + Thalidomid	2	1,1
Daratumumab + Dexamethason + Ixazomib + Prednison	1	0,5
Daratumumab + Dexamethason + Panobinostat + Pomalidomid	1	0,5

Therapien ab Indexdatum	ERRMM Kohorte	
	N = 190	%
Daratumumab + Elotuzumab + Thalidomid	1	0,5
Daratumumab + Lenalidomid	1	0,5
Daratumumab + Pomalidomid	2	1,1
Dexamethason + Prüfpräparat + Pomalidomid	1	0,5
Dexamethason + Pomalidomid	5	2,6
Dexamethason + Pomalidomid/Melphalan/ZSCT	1	0,5
Dexamethason + Elotuzumab + Lenalidomid	10	5,3
Dexamethason + Elotuzumab + Pomalidomid	2	1,1
Dexamethason + Ixazomib	2	1,1
Dexamethason + Ixazomib + Pomalidomid	1	0,5
Dexamethason + Lenalidomid	1	0,5
Dexamethason + Panobinostat	1	0,5
Dexamethason + Panobinostat + Pomalidomid	1	0,5
Dexamethason + Thalidomid	1	0,5
Dexamethason + Thalidomid + Venetoclax	1	0,5
Elotuzumab + Pomalidomid	1	0,5
Lenalidomid + Melphalan + Prednison	1	0,5
Pomalidomid	2	1,1
Pomalidomid/ZSCT	1	0,5
Venetoclax	1	0,5
Vincristin	1	0,5
ZSCT/Daratumumab + Dexamethason + Pomalidomid	1	0,5
Prüfpräparat	2	1,1
Prüfpräparat/ZSCT	1	0,5

Abkürzungen: ERRMM: Eligible RRMM; ITC: Indirect Treatment Comparison (im Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator); N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom; ZSCT: Zinc sulfate concentration technique

CA089-007

Für den ITC nach CA089-007 wurde das Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studien KarMMa und CRB-401 gegen die ERRMM Kohorte der RWE Studie PREAMBLE verglichen. Die Studie PREAMBLE ist eine noch laufende prospektive, multi-regionale, beobachtende Kohortenstudie mit Patienten mit rezidiviertem/refraktärem sowie neu diagnostiziertem Multiplen Myelom. Primäres Ziel der Studie ist es, die klinische Wirksamkeit von zugelassenen und im Versorgungsalltag eingesetzten Myelom-Therapien in der

Erstlinientherapie und im rezidivierten/refraktärem Behandlungssetting in der klinischen Praxis zu evaluieren.

Studienpopulation

Die Studienpopulation der Studie PREAMBLE umfasst zwei Gruppen: Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom (Gruppe A) und Patienten, die eine Erstlinientherapie für das Multiple Myelom erhalten (Gruppe B). Für den ITC gegenüber den Studien KarMMa und CRB-401 wurden ausschließlich Patienten aus Teil A einbezogen. Die Einschlusskriterien für Gruppe A, d. h. Patienten mit diagnostiziertem rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie für das Multiple Myelom erhalten haben, umfassen u. a. eine dokumentierte Krankheitsprogression nach einer vorausgegangenen Therapie. Gruppe A umfasst insgesamt 1.350 Patienten. Tabelle 4-101 zeigt das Studiendesign für Gruppe A.

Für den ITC nach CA089-007 der Studie PREAMBLE gegenüber den Studien KarMMa und CRB-401 wurde aus den Patienten der Gruppe A eine RRMM Kohorte und eine ERRMM Kohorte gebildet. Die RRMM Kohorte umfasste Patienten, die die wesentlichen Einschlusskritieren der Studien KarMMa und CRB-401 erfüllten. Eingeschlossen wurden daher erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens drei Therapien, einschließlich eines -IMiD®, PI und Anti-CD38-Antikörpers erhalten haben. Darüber hinaus mussten die Patienten mindestens zwei aufeinanderfolgende Behandlungszyklen für jede Therapie erhalten haben, es sei denn ein PD war das beste Ansprechen auf die Therapie. Die Behandlung mit einem Anti-CD38-Antikörper konnte ab dem Zeitpunkt der Zulassung von Daratumumab in den USA (November 2015) erfolgt sein. In die ERRMM Kohorte wurden im weiteren Selektionsschritt Patienten eingeschlossen, die auf die letzte Therapie refraktär waren. Refraktärität wurde definiert als PD während oder innerhalb von 60 Tagen (gemessen ab der letzten Dosis) nach Abschluss der Behandlung mit der letzten Myelom-Therapie vor Studieneintritt. Zudem mussten die Patienten mindestens eine Krankheitsabschätzung nach dem Auftreten der Refraktärität oder einen dokumentierten Tod aufweisen, je nachdem was früher eintrat, und eine nachfolgende Myelom-Therapie gestartet haben. Dieser Selektionsschritt erfolgte, um eine zu den Studien KarMMa und CRB-401 vergleichbare Patientenkohorte zu bilden und den Vergleich klinischer Patientendaten bezüglich der Wirksamkeit zu ermöglichen. Die vollständige Auflistung der Einschlusskriterien für die Kohorten ist in Tabelle 4-12 in Abschnitt 4.2.5.6.2 dargestellt. Für die Nutzenbewertung wurde die ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE gegenüber dem Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studien KarMMa und CRB-401 in Hinblick auf das OS verglichen.

Für Sensitivitätsanalysen mit PSM wurde auf Basis der ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE zudem eine Matched RRMM Kohorte generiert. Weitere Informationen zur Matched RRMM Kohorte können dem RWE SAP entnommen werden (BMS 2021f).

Therapien ab Indexdatum

Die Therapien ab Indexdatum für die ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE, waren Bestandteil der für den ITC herangezogenen Vergleichstherapie. Tabelle 4-105 zeigt eine Übersicht der Therapien ab Indexdatum für die ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE und ihre Häufigkeit.

Tabelle 4-104: Übersicht zu den Therapien ab Indexdatum für die ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE für ITC nach CA089-007

Therapien ab Indexdatum	**PREAMBLE ERRMM Kohorte**	
	N = 43	**%**
Atezolizumab + Lenalidomid	0	0
Bendamustine	0	0
Bortezomib	0	0
Bortezomib + Dexamethason	0	0
Bortezomib + Dexamethason + Bendamustin	1	2,3
Bortezomib + Dexamethason + Cyclophosphamid	1	2,3
Bortezomib + Doxurubicin liposomal	0	0
Bortezomib + Venetoclax	0	0
Carfilzomib	3	7,0
Carfilzomib + Cisplatin + Cyclophosphamid + Etoposid	1	2,3
Carfilzomib + Dexamethason	3	7,0
Carfilzomib + Dexamethason + Cyclophosphamid	3	7,0
Carmustin	0	0
Cyclophosphamid	0	0
Daratumumab	1	2,3
Daratumumab + Bortezomib	0	0
Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason	3	7,0
Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason + Bendamustin	0	0
Daratumumab + Carfilzomib + Dexamethason	1	2,3
Daratumumab + Cyclophosphamid	0	0
Daratumumab + Dexamethason	0	0
Daratumumab + Dexamethason + Methylprednisolon + Cyclophosphamid	0	0
Daratumumab + Lenalidomid	0	0
Daratumumab + Lenalidomid + Bortezomib + Dexamethason + Cyclophosphamid	0	0
Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason	1	2,3
Daratumumab + Pomalidomid	2	4,7
Daratumumab + Pomalidomid + Carfilzomib	0	0

Therapien ab Indexdatum	**PREAMBLE ERRMM Kohorte**	
	N = 43	**%**
Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason	3	7,0
Daratumumab + Prednison	0	0
Dexamethason	0	0
Dexamethason + Cisplatin + Cyclophosphamid + Etoposid	1	2,3
Dexamethason + Cyclophosphamid	1	2,3
Dexamethason + Cyclophosphamid + Doxorubicin	0	0
Dexamethason + Cyclophosphamid + Etoposid	1	2,3
Elotuzumab	0	0
Elotuzumab + Dexamethason	1	2,3
Elotuzumab + Dexamethason + Cyclophosphamid	0	0
Elotuzumab + Lenalidomid	0	0
Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason	1	2,3
Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason + Prednison	1	2,3
Elotuzumab + Pomalidomid	1	2,3
Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason	1	2,3
Epirubicin + Etoposid	0	0
Ixazomib	0	0
Ixazomib + Cyclophosphamid	0	0
Ixazomib + Lenalidomid	2	4,7
Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason	1	2,3
Lenalidomid	0	0
Lenalidomid + Bortezomib + Dexamethason	0	0
Lenalidomid + Carfilzomib + Dexamethason	2	4,7
Lenalidomid + Dexamethason	0	0
Lenalidomid + Dexamethason + Cyclophosphamid	0	0
Melphalan	0	0
Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason	2	4,7
Pembrolizumab + Dexamethason	0	0
Pomalidomid	1	2,3
Pomalidomid + Carfilzomib	1	2,3
Pomalidomid + Carfilzomib + Dexamethason	1	2,3
Pomalidomid + Cisplatin + Cyclophosphamid + Doxorubicin liposomal + Etoposid	1	2,3
Pomalidomid + Dexamethason	0	0
Pomalidomid + Dexamethason + Cyclophosphamid	0	0

Therapien ab Indexdatum	PREAMBLE ERRMM Kohorte	
	N = 43	%
Prednisolon + Bendamustin	0	0
Prednison + Melphalan	0	0
Thalidomid + Dexamethason + Melphalan	1	2,3
Thalidomid + Prednison + Melphalan	0	0

Abkürzungen: ERRMM: Eligible RRMM; ITC: Indirect Treatment Comparison (im Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator); N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom

MM-007

Die Studie MM-007 ist eine randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische Phase III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PVd) mit Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Vd) bei Erwachsenen mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben. Eine ausführliche Beschreibung der Studie kann dem Modul 4 von Pomalidomid (IMNOVID®) entnommen werden (Celgene GmbH 2019).

Für den ITC zum OS der Studie MM-007 gegenüber den Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 wurden die dem pU vorliegenden patientenindividuellen Informationen zu den vorangegangenen und nachfolgenden Myelom-Therapien in der Studie MM-007 entsprechend aufgearbeitet, sodass letztendlich eine Patientenpopulation zur Verfügung stand, die den wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien der Population der Ide-Cel Studien entsprach und Informationen zu patientenrelevanten Endpunkten enthielt.

Studienpopulation

Die für den ITC zum OS herangezogene ERRMM Kohorte der Studie MM-007 ist wie folgt charakterisiert: Patienten haben mindestens drei Vortherapien erhalten, inklusive eines IMiD®, PI und Anti-CD38-Antikörpers und waren auf die letzte Therapie refraktär. Refraktärität wurde definiert als fehlendes Ansprechen oder PD innerhalb von 60 Tagen (gemessen ab der letzten Dosis) auf die letzte Myelom-Therapie vor Einschluss in die Kohorte. Innerhalb der Studie MM-007 waren alle Patienten mit mindestens Lenalidomid vorbehandelt und erhielten als Studienmedikation PVd oder Vd. Somit waren im Studienverlauf alle Patienten mit einem IMiD® und mit einem PI behandelt. Die Patienten in der RRMM Kohorte konnten die Behandlung mit einem Anti-CD38-Antikörper entweder bereits als Vortherapie vor der Studienmedikation, oder als nachfolgende Myelom-Therapie nach der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten dieser so definierten RRMM Kohorte mussten weiterhin mindestens eine nachfolgenden Myelom-Therapie nach Erreichen dieser Einschlusskriterien erhalten haben. Um eine bestmögliche Vergleichbarkeit mit den Patienten der Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 zu erreichen, wurde anschließend auf Basis der

RRMM Kohorte die ERRMM Kohorte gebildet. In die ERRMM Kohorte wurden diejenigen Patienten der RRMM Kohorte eingeschlossen, die auf die letzte Therapie, welche in der Regel der Anti-CD38 Antikörper Daratumumab war, refraktär waren und entsprechend eine PD aufwiesen. Die vollständige Auflistung der Einschlusskriterien für die Kohorten ist in Abschnitt 4.2.5.6.2 dargestellt.

Für den deskriptiven Vergleich der Endpunktkategorie Verträglichkeit der Studie MM-007 gegenüber den Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 wurde eine separate Kohorte aus der Studie MM-007 gebildet. In diese Kohorte für den Abgleich des Sicherheitsprofils wurden diejenigen Patienten der Studie MM-007 eingeschlossen, welche mindestens drei Vortherapien erhalten haben. Es wurden keine weiteren Einschlusskriterien für diese Kohorte definiert (siehe Abschnitt 4.2.5.6.2). Die Baseline Charakteristika für die Kohorte der Studie MM-007 zum Abgleich des Sicherheitsprofils können dem Anhang 4-G entnommen werden.

Therapien ab Indexdatum

Die Therapien ab Indexdatum, d. h. dem Datum des Beginns der nachfolgenden Myelom-Therapien, waren Bestandteil der für den ITC herangezogene Vergleichstherapie für das OS. Tabelle 4-105 zeigt eine Übersicht der Therapien ab Indexdatum für die ERRMM Kohorte der Studie MM-007 und ihre Häufigkeit.

Tabelle 4-105: Übersicht zu den Therapien ab Indexdatum für die ERRMM Kohorte der Studie MM-007 für den ITC Ide-Cel vs. ERRMM Kohorte aus MM-007

Therapien ab Indexdatum	**MM-007 ERRMM Kohorte**	
	N = 41	**%**
Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason	5	12,2
Carfilzomib + Dexamethason	4	9,8
Bendamustin + Dexamethason	3	7,3
Bortezomib + niedrig dosiertes Dexamethason	3	7,3
Carfilzomib + Pomalidomid + Dexamethason	3	7,3
Pomalidomid + Bortezomib + niedrig dosiertes Dexamethason	3	7,3
Pomalidomid + Cyclophosphamid +Dexamethason	3	7,3
Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason	2	4,9
Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason + Cyclophosphamid	2	4,9
Monoklonale Antikörper	2	4,9
Carfilzomib + Daratumumab	1	2,4
Bendamustin	1	2,4
Bendamustin + Carfilzomib + Dexamethason	1	2,4
Bendamustin + Dexamethason + Strahlentherapie	1	2,4
Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason	1	2,4
Bortezomib + Cyclophosphamid + Methylprednisolon	1	2,4

Therapien ab Indexdatum	**MM-007 ERRMM Kohorte**	
	N = 41	**%**
Bortezomib + Dexamethason + Pegyliertes liposomales Doxorubicin Hydrochlorid	1	2,4
Bortezomib + Melphalan + Prednisolon	1	2,4
Carfilzomib + Dexamethason Sodiumphosphat + Panobinostat lactat	1	2,4
Carfilzomib	1	2,4
Carfilzomib + Bendamustin	1	2,4
Carfilzomib + Cyclophosphamid + Dexamethason	1	2,4
Carfilzomib + Pomalidomid	1	2,4
Cyclophosphamid	1	2,4
Cyclophosphamid + Dexamethason	1	2,4
Cyclophosphamid + Dexamethason +Thalidomid	1	2,4
Cytarabin + Hydrocortison + Methotrexat	1	2,4
Daratumumab + Bortezomib + Cyclophosphamid	1	2,4
Daratumumab + Bortezomib + Cyclophosphamid + Panobinostat	1	2,4
Daratumumab + Durvalumab +Dexamethason	1	2,4
Daratumumab + Lenalidomid + Bortezomib + Dexamethason	1	2,4
Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason	1	2,4
Dexamethason + Doxorubicin	1	2,4
Dexamethason +andere Immunosuppressiva	1	2,4
Displatin + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Etoposide	1	2,4
Elotuzumab + Dexamethason + Doxorubicin	1	2,4
Elotuzumab + Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason + Cyclophosphamid + Fludarabin + andere antineoplastische Mittel	1	2,4
Studienmedikation	1	2,4
Melphalan	1	2,4
Marizomib + Dexamethason	1	2,4
Andere antineoplastische Mittel + Dexamethason + Cyclophosphamid	1	2,4
Pembrolizumab + Lenalidomid + Dexamethason	1	2,4
Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason	1	2,4
Pomalidomid + Dexamethason	1	2,4
Pomalidomid + Dexamethason Azetat	1	2,4
Pomalidomid + Dexamethason + Cyclophosphamide + Daratumumab	1	2,4
Strahlentherapie	1	2,4
Selinexor + Dexamethason	1	2,4

Therapien ab Indexdatum	MM-007 ERRMM Kohorte	
	N = 41	%
Thalidomid + Bortezomib + Dexamethason	1	2,4
Venetoxclax + Bortezomib	1	2,4

Abkürzungen: ERRMM: Eligible RRMM; ITC: Indirect Treatment Comparison (im Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator); N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom

MM-003

Für den deskriptiven Vergleich der Endpunktkategorie Verträglichkeit wurden die Daten zur Verträglichkeit der Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 gegenüber der entsprechenden Kohorte zum Abgleich des Sicherheitsprofils aus der Studie MM-003 verglichen. Die Studie MM-003 ist eine randomisierte, offene und multizentrische Phase III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Pomalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason (Pd) gegenüber hochdosiertem Dexamethason (HD-Dex) bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom. Es wurden erwachsene Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom eingeschlossen, die mindestens zwei Vortherapien erhalten hatten (inklusive Lenalidomid- und Bortezomib). Eine ausführliche Beschreibung der Studie kann dem Modul 4 von Pomalidomid (IMNOVID®) entnommen werden (Celgene GmbH 2015).

Studienpopulation

Für den deskriptiven Vergleich zur Endpunktkategorie Verträglichkeit der Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 gegenüber der Studie MM-003 wurden die Patienten der Studie MM-003 eingeschlossen, die mindestens drei Vortherapien erhalten haben. Es wurden keine weiteren Einschlusskriterien definiert. Die Baseline Charakteristika für die Kohorte der Studie MM-003 zum Abgleich des Sicherheitsprofils können dem Anhang 4-G entnommen werden.

ELOQUENT-3

Für den deskriptiven Vergleich zur Endpunktkategorie Verträglichkeit wurden die Daten zur Verträglichkeit der Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 gegen die Daten einer definierten Kohorte zum Abgleich des Sicherheitsprofils aus der Studie ELOQUENT-3 verglichen. Die Studie ELOQUENT-3 (CA204-125) ist eine randomisierte, multizentrische, kontrollierte Phase II-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (EPd) gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (Pd). Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, bei welchen es zu einem Therapieversagen unter Lenalidomid und einem PI gekommen ist. Eine ausführliche Beschreibung der Studie kann dem Modul 4 von Elotuzumab (EMPLICITI®) entnommen werden (BMS 2019, 2021b)

Studienpopulation

Für den deskriptiven Vergleich der Endpunktkategorie Verträglichkeit wurden die Patienten der Studie ELOQUENT-3 eingeschlossen, die mindestens drei Vortherapien erhalten haben. Es wurden keine weiteren Einschlusskriterien definiert. Die Baseline Charakteristika für die Kohorte der Studie ELOQUENT3 zum Abgleich des Sicherheitsprofils können dem Anhang 4-G entnommen werden.

Auswahl der möglichen Confounder für die ITCs

CA089-003

Für den ITC der Leukapherese Analyse-Sets (ITT) der Studien KarMMa und CRB-401 gegenüber der ERRMM Kohorte der RWE-Studie NDS-MM-003 wurde zur Identifizierung relevanter Confounder eine separate SLR im November 2020 auf den Literaturplattformen EMBASE, MEDLINE und Cochrane sowie auf HTA-Websites einschließlich der Internetseite des G-BA durchgeführt. Dieser Ansatz dient dazu, potenzielle Unterschiede zwischen den Kohorten auszugleichen und somit einen möglichst validen Vergleich der Kohorten aus den für den ITC herangezogenen Studien zu ermöglichen.

Insgesamt wurden 60 relevante Publikationen identifiziert, die Confounder im AWG des RRMM untersuchen.

Nach der Identifizierung der relevanten Confounder hat ein Expertengremium, bestehend aus klinischen Experten in Deutschland, die identifizierten Confounder hinsichtlich Relevanz und Vollständigkeit für den klinischen Versorgungsalltag in Deutschland bewertet. Die Experten waren gegenüber den relevanten Studien und den anderen befragten Experten verblindet, um eine unverzerrte Einschätzung zu gewährleisten. Die Expertenmeinungen wurden als ergänzende Informationen zur SLR für die Auswahl der Confounder herangezogen.

Grundsätzlich wurden alle durch die SLR und Experteninterviews identifizierten Confounder, die in den herangezogenen Kohorten der Studien KarMMa und CRB-401 bzw. NDS-MM-003 vorhanden waren, unabhängig von der Bewertung der Experten, für die Analysen heranzogen. Das detaillierte Vorgehen zur Auswahl bzw. zum Ausschluss von Confoundern, wird in einem separaten Bericht ausführlich beschrieben (BMS 2021a; Celgene GmbH 2021; Ecker + Ecker 2021).

Tabelle 4-106 gibt eine Übersicht aller identifizierter Confounder und deren klinischer Relevanz basierend auf den Experteninterviews. Tabelle 4-107 zeigt die Liste der Confounder, die für den ITC nach CA089-003 eingeschlossen wurden. Weitere Details können dem Bericht zur Selektion der Confounder sowie dem SLR und Interview Bericht entnommen werden (BMS 2021a; Celgene GmbH 2021; Ecker + Ecker 2021).

Tabelle 4-106: Übersicht und klinische Relevanz der identifizierten Confounder in RRMM

Sehr relevant[a]
• Anzahl vorausgegangener Therapien • Vorausgegangene Therapien (Lenalidomid, Pomalidomid, Carfilzomib, IMiD®) • Refraktäritätsstatus hinsichtlich der Anzahl vorausgeganger Therapien, bei welchen eine Refraktärität vorlag • Doppel-refraktär (gegenüber IMiD® und PI) • Dreifach-refraktär (gegenüber IMiD® und PI und Anti-CD38-Antikörper) • Refraktärität auf die vorausgegangene Therapie • Status der Refraktärität hinsichtlich der vorliegenden Refraktärität gegenüber einem Wirkstoff • ECOG PS • Kreatinin-Clearance • Zytogenetische Risikogruppe • Extramedulläres Plasmozytom • Fokale Läsionen • Laktat-Dehydrogenase • Komorbiditäten • Alter
Teilweise relevant[a]
• Anzahl vorausgeganger Therapien pro Jahr • Vorausgegangene autologe Stammzelltransplanation • Zeit seit der Diagnose • Knochenläsionen • ISS-Status • Beta-2-microglobulin Level • Albumin • Thrombozyten • Alter • Ethnische Herkunft • GEP70 • SKY92 • Vorausgegangene Therapie mit BCMA-gerichteten CAR-T-Zellen • Aggressivität des Rezidivs • Reservestammzellen • Entfernung zur behandelnden Einrichtung

Weniger relevant[a]
• Dauer der vorausgegangenen Therapie • Hämoglobulin • Immunglobulin Klasse • Geschlecht
a: Einschätzung basiert auf Experteninterviews. Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-cell maturation antigen); CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); CD: Cluster of Differentiation; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IMiD®: Immunmodulator; ISS: International Staging System; ITC: Indirect Treatment Comparison (im Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator); PI: Proteasominhibitor; RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom

Tabelle 4-107: Finale Liste der berücksichtigten Confounder für den ITC nach CA089-003

KarMMa vs. NDS-MM-003	**CRB-401 vs. NDS-MM-003**
Sehr relevant[a]	
• Anzahl vorausgegangener Therapien • Dreifach-refraktär (gegenüber IMiD® und PI und Anti-CD38-Antikörper) • Refraktär gegenüber IMiD® • Refraktär gegenüber PI • Refraktär gegenüber Anti-CD38-Antikörper	• Anzahl vorausgegangener Therapien • Dreifach-refraktär (gegenüber IMiD® und PI und Anti-CD38-Antikörper) • Refraktär gegenüber IMiD® • Refraktär gegenüber PI • Refraktär gegenüber Anti-CD38-Antikörper
Teilweise relevant[a]	
• Vorausgegangene autologe Stammzelltransplantation • Zeit seit der Diagnose • Albumin • Thrombozyten • Alter • Ethnische Herkunft	• Vorausgegangene autologe Stammzelltransplantation • Zeit seit der Diagnose • Albumin • Alter • Ethnische Herkunft
Weniger relevant[a]	
• Hämoglobulin • Geschlecht	• Geschlecht
a: Einschätzung basiert auf Experteninterviews. Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation; IMiD®: Immunmodulator; ITC: Indirect Treatment Comparison (in diesem Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator); PI: Proteasominhibitor	

CA089-007

Für den ITC nach CA089-007 der Leukapherese Analyse-Sets der Studien KarMMa und CRB-401 gegenüber der ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE erfolgten die gleichen Schritte zur Identifizierung möglicher relevanter Confounder entsprechend des ITC nach CA089-003 (siehe Abschnitt 4.2.5.6.5.1 und

Tabelle 4-106). Tabelle 4-108 zeigt die Liste der Confounder, die für den ITC nach CA089-007 eingeschlossen wurden. Weitere Details können dem Bericht zur Confounder Selektion sowie dem SLR und Interview Bericht entnommen werden (BMS 2021a; Celgene GmbH 2021; Ecker + Ecker 2021).

Der für den ITC herangezogene Zeitpunkt der Baseline wurde für die ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE definiert als der Zeitpunkt des Beginns der nachfolgenden Myelom-Therapie für Patienten nach Erfüllung der Einschlusskriterien. Somit entspricht der für den ITC herangezogene Zeitpunkt der Baseline nicht dem für die Studie PREAMBLE definierten Zeitpunkt der Baseline.

Tabelle 4-108: Finale Liste der berücksichtigten Confounder für den ITC nach CA089-007

KarMMa vs. PREAMBLE	**CRB-401 vs. PREAMBLE**
Sehr relevant[a]	
• Anzahl vorausgegangener Therapien • Dreifach-refraktär (gegenüber IMiD® und PI und Anti-CD38-Antikörper) • Refraktär gegenüber IMiD® • Refraktär gegenüber PI • Refraktär gegenüber Anti-CD38-Antikörper • Zytogenetisches Risiko	• Anzahl vorausgegangener Therapien • Dreifach-refraktär (gegenüber IMiD® und PI und Anti-CD38-Antikörper) • Refraktär gegenüber IMiD® • Refraktär gegenüber PI • Refraktär gegenüber Anti-CD38-Antikörper • Zytogenetisches Risiko
Teilweise relevant[a]	
• Vorausgegangene autologe Stammzell-transplantation • Zeit seit der Diagnose • Alter • Ethnische Herkunft	• Vorausgegangene autologe Stammzell-transplantation • Zeit seit der Diagnose • Alter • Ethnische Herkunft
Weniger relevant[a]	
• Geschlecht	• Geschlecht
a: Einschätzung basiert auf Experteninterviews. Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation; IMiD®: Immunmodulator; ITC: Indirect Treatment Comparison (in diesem Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator); PI: Proteasominhibitor	

MM-007

Für den ITC nach CA089-007 der Leukapherese Analyse-Sets der Studien KarMMa und CRB-401 gegenüber der ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE erfolgten die gleichen Schritte zur Identifizierung möglicher relevanter Confounder entsprechend des ITC nach CA089-003 (siehe Abschnitt 4.2.5.6.5.1 und

Tabelle 4-106). Der für den ITC herangezogene Zeitpunkt der Baseline wurde für die ERRMM Kohorte der Studie MM-007 definiert als der Zeitpunkt des Beginns der nachfolgenden Myelom-Therapie für Patienten nach Erfüllung der Einschlusskriterien. Somit entspricht der für den ITC herangezogene Zeitpunkt der Baseline nicht dem für die Studie MM-007 definierten Zeitpunkt der Baseline. Daraus ergibt sich eine Reduktion der Anzahl der final berücksichtigten Confounder auf „Alter", „Geschlecht" und „Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien". Das Alter konnte auf Basis des Geburtsdatums neu berechnet werden, für den Faktor Geschlecht wurde davon ausgegangen, dass sich dieses im Laufe der Studie nicht geändert hat, die Anzahl vorausgegangener Therapien konnte ebenfalls berechnet werden. Aufgrund fehlender Werte zu anderen möglichen Confoundern zum Indexdatum, konnten keine weiteren Confounder betrachtet werden.

Vergleichbarkeit der Kohorten

ITC nach CA089-003

Demographische und krankheitsspezifische Charakterisierung der Vergleichskohorten

Tabelle 4-109: Charakterisierung der Vergleichskohorten – ITC nach CA089-003

CA089-003				
	Ide-Cel		**Konventionelle Therapieoption**	
	KarMMa	**CRB-401**	**NDS-MM-003**	
	Leukapherese Analyse-Set (ITT)	**Leukapherese Analyse-Set (ITT)**	**RRMM Kohorte**	**ERRMM Kohorte**
	(N = 136)	**(N = 42)**	**(N = 1.171)**	**(N = 190)**
Demografische Charakteristika				
Alter (Jahre)				
Median Min; Max	61,0 33; 78	61,0 37, 80	68,0 32,0; 95,0	64,0 35,0; 91,0
Altersgruppe, n (%)				
< 65 Jahre ≥ 65 Jahre < 75 Jahre ≥ 75 Jahre	89 (65,4) 47 (34,6) 131 (96,3) 5 (3,7)	28 (66,7) 14 (33,3) 41 (97,6) 1 (2,4)	418 (35,7) 753 (64,3) 855 (73,0) 316 (27,0)	97 (51,1) 93 (48,9) 166 (87,4) 24 (12,6)
Geschlecht, n (%)				
Männlich Weiblich	78 (57,4) 58 (42,6)	26 (61,9) 16 (38,1)	639 (54,6) 532 (45,4)	111 (58,4) 79 (41,6)

CA089-003				
	Ide-Cel		**Konventionelle Therapieoption**	
	KarMMa	**CRB-401**	**NDS-MM-003**	
	Leukapherese Analyse-Set (ITT)	**Leukapherese Analyse-Set (ITT)**	**RRMM Kohorte**	**ERRMM Kohorte**
	(N = 136)	**(N = 42)**	**(N = 1.171)**	**(N = 190)**
Ethnische Herkunft, n (%)				
Asiatisch	3 (2,2)	1 (2,4)	30 (2,6)	6 (3,2)
Afroamerikanisch	8 (5,9)	2 (4,8)	151 (12,9)	21 (11,1)
Kaukasisch	109 (80,1)	38 (90,5)	769 (65,7)	131 (68,9)
Indianische oder aus Alaska stammende Bevölkerungsgruppen	0	0	3 (0,3)	0
Hawaiianisch oder andere Pazifikinsulaner	0	0	1 (0,1)	0
Nicht erhoben oder berichtet[a]	10 (7,4)	0	143 (12,2)	25 (13,2)
Andere	6 (4,4)	1 (2,4)	74 (6,3)	7 (3,7)
Krankheitsspezifische Charakteristika				
Zeit seit der ersten Diagnose (in Jahren)				
Median	5,9	5,4	4,3	4,2
Min; Max	1,0; 17,9	0,8; 35,7	0,4; 28,3	0,4; 17,7
ECOG PS, n (%)				
0	57 (41,9)	10 (23,8)	134 (11,4)	29 (15,3)
1	76 (55,9)	31 (73,8)	328 (28,0)	72 (37,9)
2	3 (2,2)	1 (2,4)	126 (10,8)	0
>2	0	0	39 (3,3)	0
Unbekannt oder nicht berichtet	0	0	544 (46,5)	89 (46,8)
Zytogenetische Abnormalitäten zu Baseline, n (%)				
Hohes Risiko	45 (33,1)	12 (28,6)	352 (30,1)	57 (30,0)
del(17p)	24 (17,1)	8 (19,0)	242 (20,7)	35 (18,4)
t(4;14)	23 (16,4)	5 (11,9)	118 (10,1)	21 (11,1)
t(14;16)	6 (4,3)	2 (4,8)	68 (5,8)	16 (8,4)
Kein hohes Risiko	70 (51,5)	21 (50,0)	165 (14,1)	24 (12,6)
Unbekannt oder nicht berichtet	21 (15,4)	9 (21,4)	654 (55,8)	109 (57,4)

CA089-003				
	Ide-Cel		**Konventionelle Therapieoption**	
	KarMMa	**CRB-401**	**NDS-MM-003**	
	Leukapherese Analyse-Set (ITT)	**Leukapherese Analyse-Set (ITT)**	**RRMM Kohorte**	**ERRMM Kohorte**
	(N = 136)	**(N = 42)**	**(N = 1.171)**	**(N = 190)**
ISS-Stadium zu Baseline (abgeleitet)[a], n (%)				
Stadium I	49 (36,0)	10 (23,8)	90 (7,7)	27 (14,2)
Stadium II	52 (38,2)	18 (42,9)	121 (10,3)	33 (17,4)
Stadium III	35 (25,7)	8 (19,0)	68 (5,8)	10 (5,3)
Unbekannt oder nicht berichtet	0	6 (14,3)	892 (76,2)	120 (63,2)
Revidiertes ISS-Stadium (abgeleitet)a zu Baseline, n (%)				
Stadium I	14 (10,3)	0	2 (0,2)	0
Stadium II	94 (69,1)	27 (64,3)	174 (14,9)	50 (26,3)
Stadium III	25 (18,4)	7 (16,7)	37 (3,2)	7 (3,7)
Unbekannt oder nicht berichtet	3 (2,2)	8 (19,0)	958 (81,8)	133 (70,0)
Vorliegen von EMP, n (%)				
Ja	52 (38,2)	18 (42,9)	143 (12,2)	21 (11,1)
Nein	81 (59,6)	24 (57,1)	293 (25,0)	50 (26,3)
Unbekannt oder nicht berichtet	3 (2,2)	0	735 (62,8)	119 (62,6)
Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien				
Median (Min, Max)	6,0 (3, 17)	6,0 (2, 18)	5,0 (3,0; 13,0)	5,0 (3,0; 12,0)
Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien, n (%)				
2	0	1 (2,4)	0	0
3	16 (11,8)	6 (14,3)	292 (24,9)	44 (23,2)
4	19 (14,0)	8 (19,0)	287 (24,5)	43 (22,6)
5	23 (16,9)	1 (2,4)	243 (20,8)	45 (23,7)
6	24 (17,6)	7 (16,7)	126 (10,8)	21 (11,1)
≥ 7	54 (39,7)	19 (45,2)	223 (19,0)	37 (19,5)
Vorausgegangene Myelom-Therapien pro Jahr seit Diagnose[b], n (%)				
≤ 1	66 (48,5)	14 (33,3)	260 (22,2)	89 (46,8)
> 1	58 (42,6)	28 (66,7)	268 (22,9)	101 (53,2)
Unbekannt oder nicht berichtet	12 (8,8)	0	643 (54,9)	0

CA089-003				
	Ide-Cel		**Konventionelle Therapieoption**	
	KarMMa	**CRB-401**	**NDS-MM-003**	
	Leukapherese Analyse-Set (ITT)	**Leukapherese Analyse-Set (ITT)**	**RRMM Kohorte**	**ERRMM Kohorte**
	(N = 136)	**(N = 42)**	**(N = 1.171)**	**(N = 190)**
Vorausgegangene Stammzellentransplantation, n (%)				
Ja	127 (93,4)	39 (92,9)	679 (58,0)	134 (70,5)
1	81 (59,6)	29 (69,0)	525 (44,8)	101 (53,2)
> 1	46 (33,8)	10 (23,8)	154 (13,2)	33 (17,4)
Nein	9 (6,6)	3 (7,1)	492 (42,0)	56 (29,5)
Refraktäritätsstatus, n (%)				
IMiD®	134 (98,5)	40 (95,2)	834 (71,2)	142 (74,7)
PI	122 (89,7)	37 (88,1)	746 (63,7)	122 (64,2)
Anti-CD38-Antikörper	127 (93,4)	38 (90,5)	956 (81,6)	162 (85,3)
Doppel-refraktär (IMiD® und PI)	120 (88,2)	36 (85,7)	580 (49,5)	102 (53,7)
Dreifach refraktär (IMiD®, PI und Anti-CD38-Antikörper)	113 (83,1)	32 (76,2)	479 (40,9)	82 (43,2)
Kreatinin-Clearance (ml/min) – n (%)				
< 30	3 (2,1)	1 (2,4)	83 (7,1)	0 (0,0)
30 bis < 45	9 (6,4)	0	85 (7.3)	0 (0,0)
45 bis < 60	13 (9,3)	1 (2,4)	96 (8,2)	22 (11,6)
60 bis < 80	38 (27,1)	16 (38,1)	103 (8,8)	27 (14,2)
≥ 80	77 (55,0)	20 (47,6)	215 (18,4)	48 (25,3)
Unbekannt oder nicht berichtet	0	4 (9,5)	589 (50,3)	93 (48,9)

Das Indexdatum in der Studie NDS-MM-003 ist das Datum des Beginns der nachfolgenden Myelom-Therapie für Patienten nach Erfüllung der Einschlusskriterien für die RRMM Kohorte.

a: Das ISS Stadium wurde anhand der Baseline Werte von Albumin und β2 Mikroglobulin abgeleitet. Unbekannt = Fehlend oder Unbekannt

b: Anzahl Regime/ Zeit ab der Diagnose (in Jahren)

Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation; del: Deletion; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMP: Extramedulläres Plasmozytom; ERRMM: Eligible RRMM; g/dL: Gramm pro Deziliter; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IMiD®: Immunmodulator; ISS: International Staging System; ITC: Indirect Treatment Comparison (im Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator); ml/min: Milliliter pro Minute; mmol/L: Millimol pro Liter; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PI: Proteasominhibitor; RRMM: rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom; t: Translokation

Für den ITC nach CA089-003 wurde das Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie KarMMa gegen die ERRMM Kohorte der RWE Studie NDS-MM-003 verglichen. Für die Patienten des Leukapherese Analyse-Sets (ITT) der Studie KarMMa lag das Alter im Median bei 61,0 Jahren und bei der ERRMM Kohorte bei 64 Jahren. Die Zeit seit der ersten Diagnose lag im Median beim Leukapherese Analyse-Set (ITT) bei 5,9 Jahren und bei der ERRMM Kohorte bei 4,2 Jahren. Die Anzahl vorausgeganger Myelom-Therapien lag beim Leukapherese Analyse-Set (ITT) im Median bei sechs und bei der ERRMM Kohorte bei fünf. Im Leukapherese Analyse-Set (ITT) wiesen 39,7 % der Patienten sieben oder mehr vorausgegangene Therapien auf, während es in der ERRMM Kohorte 19,5 % waren. Im Leukapherese Analyse-Set (ITT) waren 88,2 % der Patienten doppel-refraktär und 83,1 % dreifach-refraktär. In der ERRMM Kohorte lag die Doppel-Refraktärität bei 53,7 % und die Dreifach-Refraktärität bei 43,2 %. In der Gesamtheit aller weiteren aufgeführten Charakteristika wie die Geschlechterverteilung, Altersgruppen, ECOG-PS, dem Vorhandensein von Hochrisikozytogenetik, der Verteilung der R-ISS Stadien und der Nierenfunktion, sind die für den ITC herangezogene Kohorte der Studien KarMMa und die ERRMM Kohorte der RWE NDS-MM-003 mit Ausnahme des Refraktäritätsstatus weitgehend vergleichbar. (siehe Tabelle 4-109).

Für den ITC nach CA089-003 wurde zudem das Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie CRB-401 gegen die ERRMM Kohorte der RWE Studie NDS-MM-003 verglichen. Für die Patienten des Leukapherese Analyse-Sets (ITT) der Studie CRB-401 lag das Alter im Median bei 61 Jahren und bei der ERRMM Kohorte bei 64 Jahren. Die Zeit seit der ersten Diagnose lag im Median beim Leukapherese Analyse-Set (ITT) bei 5,4 Jahren und bei der ERRMM Kohorte bei 4,2 Jahren. Die Anzahl vorausgeganger Myelom-Therapien betrug beim Leukapherese Analyse-Set (ITT) im Median sechs und bei der ERRMM Kohorte fünf. Im Leukapherese Analyse-Set (ITT) waren 85,7 % der Patienten doppel-refraktär und 76,2 % dreifach-refraktär. In der ERRMM Kohorte lag die Doppel-Refraktärität bei 53,7 % und die Dreifach-Refraktärität bei 43,2 %. Entsprechend der Charakteristika des Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie KarMMa waren alle weiteren Patientencharakteristika zwischen dem Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie CRB-401 und der ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003 weitestgehend vergleichbar (siehe Tabelle 4-109).

Vergleichbarkeit der Kohorten nach Propensity Score Matching

Tabelle 4-110: Balance-Check vor und nach der Gewichtung der Confounder adjustiert für Trimmed Stabilized IPTW sowie vor und nach dem Propensity Score Matching für das Leukapherese Analyse Set (ITT) der Studie KarMMa und die ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003 für ITC nach CA089-003

Confounder	Vor der Gewichtung / Vor dem Matching			Nach der Gewichtung			Nach dem Matching		
	KarMMa (ITT) (N = 136)	ERRMM Kohorte (N = 190)	SMD (KarMMa - ERRMM)	KarMMa (ITT) (N = 136)	ERRMM Kohorte (N = 190)	SMD (KarMMa - ERRMM)	Ide-Cel (N = (81-88))	KarMMa (ITT) (N = (81-88))	SDM (KarMMa – ERRMM
Alter (Jahre)	60,04	64,52	-0,4864	61,04	62,37	-0,1420	62,07	61,43	-0,0702
Geschlecht (Männlich = 1; Weiblich = 0)	0,57	0,58	-0,0216	0,63	0,62	0,0247	0,62	0,63	0,0066
Ethnische Herkunft (Kaukasisch = 1; Nicht-kaukasisch = 0)	0,86	0,79	0,1819	0,81	0,80	0,0179	0,81	0,83	0,0601
Baseline Albumin (< 3,5 g/dL = 1; ≥3,5 g/dL = 0)	0,32	0,36	-0,0849	0,27	0,31	-0,0872	0,30	0,31	0,0099
Baseline Hämoglobin (g/dL)	99,87	103,94	-0,2173	102,57	103,13	-0,0292	101,91	101,88	-0,0020
Baseline Thrombozyten (10^9/L)	139,50	143,22	-0,0475	148,77	149,27	-0,0065	141,21	142,15	0,0121
Zeit seit der ersten Diagnose (Jahre)	6,84	4,91	0,5693	6,05	5,55	0,1480	5,38	5,61	0,0742

Confounder	Vor der Gewichtung / Vor dem Matching			Nach der Gewichtung			Nach dem Matching		
	KarMMa (ITT) (N = 136)	ERRMM Kohorte (N = 190)	SMD (KarMMa - ERRMM)	KarMMa (ITT) (N = 136)	ERRMM Kohorte (N = 190)	SMD (KarMMa - ERRMM)	Ide-Cel (N = (81-88))	KarMMa (ITT) (N = (81-88))	SDM (KarMMa – ERRMM
Anzahl an vorausgegangen Myelom-Therapien	6,63	5,06	0,6264	5,78	5,38	0,1726	5,31	5,57	0,1230
Vorausgegangene Refraktärität auf PI (Ja = 1; Nein = 0)	0,90	0,64	0,6353	0,83	0,75	**0,2090**	0,83	0,85	0,0410
Vorausgegangene Refraktärität auf Anti-CD38-Antikörper (Ja = 1; Nein = 0)	0,93	0,85	0,2652	0,88	0,87	0,0530	0,91	0,91	-0,0120
Vorausgegangene Refraktärität auf IMiD® (Ja = 1; Nein = 0)	0,99	0,75	0,7463	0,92	0,84	**0,2428**	0,96	0,98	0,0705
Dreifach Refraktärität (Ja = 1; Nein = 0)	0,83	0,43	0,9091	0,68	0,57	**0,2327**	0,74	0,75	0,0330
Vorausgegangene Stammzelltransplanation (Ja = 1; Nein = 0)	0,93	0,71	0,6224	0,84	0,80	0,1187	0,88	0,90	0,0520

Confounder	Vor der Gewichtung / Vor dem Matching			Nach der Gewichtung			Nach dem Matching		
	KarMMa (ITT) (N = 136)	ERRMM Kohorte (N = 190)	SMD (KarMMa - ERRMM)	KarMMa (ITT) (N = 136)	ERRMM Kohorte (N = 190)	SMD (KarMMa - ERRMM)	Ide-Cel (N = (81-88))	KarMMa (ITT) (N = (81-88))	SDM (KarMMa – ERRMM
Ein Confounder wurde nicht in die Gewichtung einbezogen, wenn der Confounder mehr als 30 % fehlende Werte für die ERRMM Kohorte aufwies. Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation; dL: Deziliter; ERRMM: Eligible RRMM; g: Gramm; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IMiD®: Immunmodulator; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; ITC: Indirect Treatment Comparison (im Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator); ITT: Intention-to-Treat; L: Liter; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; PI: Proteasominhibitor; RRMM: rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz (Standardised Mean Difference)									

Tabelle 4-111: Balance-Check vor und nach der Gewichtung der Confounder adjustiert für Trimmed Stabilized IPTW sowie vor und nach dem Propensity Score Matching für das Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie CRB-401 und die ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003 für ITC nach CA089-003

Confounder	Vor der Gewichtung			Nach der Gewichtung			Nach dem Matching		
	CRB-401 (ITT) (N = 42)	ERRMM Kohorte (N = 190)	SMD (CRB-401 - ERRMM)	CRB-401 (ITT) (N = 42)	ERRMM Kohorte (N = 190)	SMD (CRB-401 - ERRMM)	CRB-401 (ITT) (N = (34-38))	ERRMM Kohorte (N = (34-38))	SMD (CRB-401 - ERRMM)
Alter (Jahre)	59,69	64,52	-0,5298	59,75	63,47	**-0,4010**	60,15	59,63	0,0607
Geschlecht (Männlich = 1; Weiblich = 0)	0,62	0,58	0,0712	0,60	0,59	0,0311	0,61	0,62	-0,0204
Ethnische Herkunft (Kaukasisch = 1; Nicht-kaukasisch = 0)	0,90	0,79	0,3144	0,89	0,81	**0,2327**	0,90	0,89	0,0099
Baseline Albumin (< 3,5 g/dL = 1; ≥ 3,5 g/dL = 0)	0,31	0,36	-0,1055	0,24	0,34	**-0,2373**	0,29	0,29	0,0235
Zeit seit der ersten Diagnose (Jahre)	6,49	4,91	0,3351	5,97	5,02	**0,2058**	5,54	5,36	0,0532
Anzahl an vorausgegangen Myelom-Therapien	6,86	5,06	0,6244	6,02	5,20	**0,2839**	6,00	5,73	0,1177
Vorausgegangene Refraktärität auf PI (Ja = 1; Nein = 0)	0,88	0,64	0,5839	0,78	0,68	**0,2317**	0,89	0,87	0,0529
Vorausgegangene Refraktärität auf Anti-CD38-Antikörper (Ja = 1; Nein = 0)	0,90	0,85	0,1602	0,90	0,86	0,1429	0,89	0,91	-0,0614

Confounder	Vor der Gewichtung			Nach der Gewichtung			Nach dem Matching		
	CRB-401 (ITT) (N = 42)	**ERRMM Kohorte (N = 190)**	**SMD (CRB-401 - ERRMM)**	**CRB-401 (ITT) (N = 42)**	**ERRMM Kohorte (N = 190)**	**SMD (CRB-401 - ERRMM)**	**CRB-401 (ITT) (N = (34-38))**	**ERRMM Kohorte (N = (34-38))**	**SMD (CRB-401 - ERRMM)**
Vorausgegangene Refraktärität auf IMiD® (Ja = 1; Nein = 0)	0,95	0,75	0,5992	0,89	0,78	**0,2890**	0,94	0,94	-0,0237
Dreifach Refraktärität (Ja = 1; Nein = 0)	0,76	0,43	0,7151	0,63	0,48	**0,3030**	0,75	0,75	0,0083
Vorausgegangene Stammzelltransplanation (Ja = 1; Nein = 0)	0,93	0,71	0,6031	0,84	0,74	**0,2442**	0,92	0,91	0,0127

Ein Confounder wurde nicht in die Gewichtung einbezogen, wenn der Confounder mehr als 30 % fehlende Werte für die ERRMM Kohorte aufwies.

Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation; dL: Dezilitier; ERRMM: Eligible RRMM; g: Gramm; IMiD®: Immunmodulator; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; ITC: Indirect Treatment Comparison (im Dossier vereinfachend genutztfür indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator); ITT: Intention-to-Treat; L: Liter; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; PI: Proteasominhibitor; RRMM: rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom;SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz (Standardised Mean Difference)

Nach Gewichtung der Confounder mittels Trimmed Stabilized IPTW wurde die Balanciertheit der Confounder zwischen dem Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 und der ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003 mit Hilfe von Balance-Checks überprüft (siehe Tabelle 4-110 und Tabelle 4-111). Eine standardisierte Mittelwertdifferenz (Standardized Mean Difference, SMD) mit einem Schwellenwert von 0,2 zeigt mögliche Ungleichgewichte an. Unbalancierte Confounder, die nach der Gewichtung diesen Schwellenwert überschritten, wurden als Kovariaten in die Hauptanalyse mittels IPTW sowie in die Sensitivitätsanalysen mit multivariatem Cox-Proportional-Hazards-Modell und mit PSM aufgenommen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.6.5.2).

Nach der Gewichtung der Confounder, adjustiert für die IPTW Analyse, waren das Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studien KarMMa und die ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003 insbesondere in den Patientencharakteristika „Geschlecht“, „Ethnische Herkunft“ und „Baseline Thrombozyten“ mit einer SMD von < 0,2 sehr vergleichbar (siehe Tabelle 4-110). Die Mehrheit der Confounder wies nach der Gewichtung eine bessere Vergleichbarkeit auf. Die Confounder „Vorausgegangene Refraktärität auf PI“, „Vorausgegangene Refraktärität auf IMiD®“ und „Dreifach Refraktärität“ wiesen auch nach der Gewichtung eine SMD von > 0,2 auf und wurden entsprechend als Kovariaten in das statistische Modell einbezogen.

Nach der Gewichtung der Confounder, adjustiert für die IPTW Analyse, waren das Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie CRB-401 und die ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003 insbesondere in den Patientencharakteristika „Geschlecht“ und „Vorausgegangene Refraktärität auf einen Anti-CD38-Antikörper“ mit einer SMD von < 0,2 sehr vergleichbar (siehe Tabelle 4-111). Die Mehrheit der Confounder wies nach der Gewichtung eine bessere Vergleichbarkeit auf. Die Confounder „Ethnische Herkunft“, „Zeit seit der ersten Diagnose“, „Anzahl an vorausgegangenen Myelom-Therapien“, „Vorausgegangene Refraktärität auf PI“, „Vorausgegangene Refraktärität auf IMiD®“ und „Vorausgegangene Stammzelltransplantation“ wiesen eine SMD von > 0,2 auf und wurden entsprechend als Kovariaten in das statistische Modell einbezogen.

Die Gewichtung der Confounder vor und nach dem PSM (1:1 Greedy Nearest Neighbor Matching) für das Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studien KarMMa und CRB-401 und die ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003 stellen Sensitivitätsanalysen des ITC nach CA089-003 dar. Nach PSM waren das Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie KarMMa und die ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003insbesondere hinsichtlich aller Patientencharakteristika sehr ausgewogen, da alle Confounder eine SMD von < 0,2 aufwiesen (siehe Tabelle 4-110) Nach PSM waren Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie CRB-401 und die ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003hinsichtlich aller Patientencharakteristika ebenfalls sehr ausgewogen, da alle Confounder eine SMD von < 0,2 aufwiesen sehr ausgewogen (siehe Tabelle 4-111).

Beobachtungsdauer

Zum Datenschnitt vom 30.10.2019 wurden alle behandelten Patienten in der ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003 über einen Zeitraum von im Median 10,2 Monaten nachverfolgt. Dabei wurde die Dauer bis zum Zeitpunkt des Todes bei verstorbenen Patienten und die Dauer bis zum letzten Auswertungszeitpunkt bei überlebenden Patienten berücksichtigt. Die medianen Nachbeobachtungsdauern sind in Tabelle 4-112 dargestellt.

Die Nachbeobachtungsdauern für die Patienten im Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studien KarMMa und CRB-401 sind in Tabelle 4-49 bzw. Tabelle 4-51 dargestellt. Die beiden primären Datenschnitte vom 16.10.2019 (KarMMa) bzw. vom 22.07.2019 (CRB-401) stellen hierbei die am bestmöglichen zu vergleichenden Datenschnitte dar und wurden aufgrund dessen für die Analysen herangezogen.

Tabelle 4-112 gibt eine Übersicht zu den medianen Nachbeobachtungsdauern und Tabelle 4-113 gibt eine Übersicht zu den Studienabbrüchen in den Leukapherese Analyse-Sets (ITT) Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 sowie in der ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003.

Tabelle 4-112: Übersicht zur medianen Nachbeobachtungsdauer für den ITC nach CA089-003

CA089-003			
	Ide-Cel		**Konventionelle Therapieoption**
Parameter	**KarMMa Leukapherese Analyse-Set (ITT) (N = 136)[a]**	**CRB-401 Leukapherese Analyse-Set (ITT) (N = 42)[b]**	**NDS-MM-003 ERRMM Kohorte (N = 190)[c]**
Nachbeobachtungsdauer für alle Patienten (Monate)			
Median	12,5	9,9	10,2
Min; Max	1,0; 19,7	1,0; 32,0	0,2; 24,0

a: Für Datenschnitt vom 16.10.2019.

b: Für Datenschnitt vom 22.07.2019.

c: Für Datenschnitt vom 30.10.2019.

Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ERRMM: Eligible RRMM; ITC: Indirect Treatment Comparison (im Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator); ITT: Intention-to-Treat; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patienten; RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom

Tabelle 4-113: Übersicht zu Studienabbrüchen für ITC nach CA089-003

CA089-003			
	Ide-Cel		**Konventionelle Therapieoption**
	KarMMa Leukapherese Analyse-Set (ITT) (N = 140)[a]	**CRB-401 Leukapherese Analyse-Set (ITT) (N = 42)[b]**	**NDS-MM-003 ERRMM Kohorte (N = 190)[c]**
Studie nicht abgebrochen, n (%)	42 (30,0)	8 (19,1)	82 (43,2)
Patienten mit Studienabbruch, n (%)	98 (70,0)	34 (80,9)	108 (56,8)
Grund für den Studienabbruch			
Tod, n (%)	62 (44,3)	4 (9,5)	108 (56,8)
Lost-to-follow-up, n (%)	3 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rücktritt von der Studie, n (%)[d]	27 (19,3)	3 (7,1)	0 (0,0)
Unerwünschtes Ereignis, n (%)	1 (0,7)	1 (2,4)	0 (0,0)
Entscheidung des Arztes, n (%)	3 (2,1)	1 (2,4)	0 (0,0)
Krankheitsprogression, n (%)	1 (0,7)	25 (59,5)	0 (0,0)
Herstellung von Ide-Cel fehlgeschlagen, n (%)	1 (0,7)	0 (0,0)	-[e]

a: Für Datenschnitt vom 16.10.2019; Es ist zu beachten, dass für die Darstellung der Studienabbrüche die gesamte Studienpopulation, d. h. einschließlich der Patienten mit einer Dosierung von 150 x 10^6 CAR-T-Zellen, berücksichtigt wurde.

b: Für Datenschnitt vom 22.07.2019.

c: Für Datenschnitt vom 30.10.2019.

d: In den Studien KarMMa und CRB-401 als „Abbruch der Studie durch den Patienten“ erfasst.

e: Nicht erhoben.

Abkürzungen: CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ERRMM: Eligible RRMM; ITC: Indirect Treatment Comparison (im Dossier vereinfachend als indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator genutzt); ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RRMM: rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom

ITC nach CA089-007

Demographische und krankheitsspezifische Charakterisierung der Vergleichskohorten

Tabelle 4-114: Charakterisierung der Vergleichskohorten – ITC nach CA089-007

CA089-007				
	Ide-Cel		**Konventionelle Therapieoption**	
	KarMMa	**CRB-401**	**PREAMBLE**	
	Leukapherese Analyse-Set (ITT)	**Leukapherese Analyse-Set (ITT)**	**RRMM Kohorte**	**ERRMM Kohorte**
	(N = 136)	**(N = 42)**	**(N = 138)**	**(N = 43)**
Demografische Charakteristika				
Alter (Jahre)				
Median Min; Max	61,0 33; 78	61,0 37, 80	67 45; 87	68 49; 87
Altersgruppe, n (%)				
< 65 Jahre ≥ 65 Jahre	89 (65,4) 47 (34,6)	28 (66,7) 14 (33,3)	51 (37,0) 87 (63,0)	14 (32,6) 29 (67,4)
Geschlecht, n (%)				
Männlich Weiblich	78 (57,4) 58 (42,6)	26 (61,9) 16 (38,1)	80 (58,0) 58 (42,0)	18 (41,9) 25 (58,1)
Ethnische Herkunft, n (%)				
Asiatisch Afroamerikanisch Kaukasisch Nicht erhoben oder berichtet[a] Andere	3 (2,2) 8 (5,9) 109 (80,1) 10 (7,4) 6 (4,4)	1 (2,4) 2 (4,8) 38 (90,5) 0 1 (2,4)	n. a. 12 (8,7) 107 (77,5) 0 3 (2,2)	n. a. 5 (11,6) 33 (76,7) 5 (11,6) 0
Krankheitsspezifische Charakteristika				
Zeit seit der ersten Diagnose (in Jahren bei Ide-Cel Studien, in Monaten bei PREAMBLE)				
Median Min; Max	5,9 1,0; 17,9	5,4 0,8; 35,7	51,1 4,3; 351,5	50,1 4,3; 351,5
Zytogenetische Abnormalitäten zu Baseline, n (%)				
Hohes Risiko Kein hohes Risiko Unbekannt oder nicht berichtet	45 (33,1) 70 (51,5) 21 (15,4)	12 (28,6) 21 (50,0) 9 (21,4)	7 (5,1) 18 (13,0) 113 (81,9)	2 (4,7) 7 (16,3) 34 (79,1)

CA089-007				
	Ide-Cel		**Konventionelle Therapieoption**	
	KarMMa	**CRB-401**	**PREAMBLE**	
	Leukapherese Analyse-Set (ITT)	**Leukapherese Analyse-Set (ITT)**	**RRMM Kohorte**	**ERRMM Kohorte**
	(N = 136)	**(N = 42)**	**(N = 138)**	**(N = 43)**
ISS-Stadium zu Baseline (abgeleitet), n (%)				
Stadium I	49 (36,0)	10 (23,8)	17 (12,3)	6 (14,0)
Stadium II	52 (38,2)	18 (42,9)	24 (17,4)	9 (20,9)
Stadium III	35 (25,7)	8 (19,0)	35 (25,4)	10 (23,3)
Unbekannt oder nicht berichtet	0	6 (14,3)	62 (44,9)	18 (41,9)
Anzahl vorausgegangenen Myelom-Therapien				
Median (Min, Max)	6,0 (3, 17)	6,0 (2, 18)	4,0 (3; 14)	4,0 (3; 14)
Vorausgegangene Myelom-Therapien pro Jahr seit Diagnose[a], n (%)				
≤ 1	66 (48,5)	14 (33,3)	50 (36,2)	15 (34,9)
> 1	58 (42,6)	28 (66,7)	88 (63,8)	28 (65,1)
Unbekannt oder nicht berichtet	12 (8,8)	0	0	0
Vorausgegangene Stammzellentransplantation, n (%)				
Ja	127 (93,4)	39 (92,9)	74 (53,6)	23 (53,5)
1	81 (59,6)	29 (69,0)	51 (37,0)	16 (37,2)
> 1	46 (33,8)	10 (23,8)	23 (16,7)	7 (16,3)
Nein	9 (6,6)	3 (7,1)	64 (46,4)	20 (46,5)
Refraktäritätsstatus[b], n (%)				
IMiD®	134 (98,5)	40 (95,2)	70 (50,7)	26 (60,5)
PI	122 (89,7)	37 (88,1)	48 (34,8)	16 (37,2)
Anti-CD38-Antikörper	127 (93,4)	38 (90,5)	57 (41,3)	43 (100,0)
Doppel-refraktär (IMiD® und PI)	120 (88,2)	36 (85,7)	36 (26,1)	13 (30,2)
Dreifach refraktär (IMiD®, PI und Anti-CD38-Antikörper)	113 (83,1)	32 (76,2)	18 (13,0)	13 (30,2)

CA089-007				
	Ide-Cel		**Konventionelle Therapieoption**	
	KarMMa	**CRB-401**	**PREAMBLE**	
	Leukapherese Analyse-Set (ITT)	**Leukapherese Analyse-Set (ITT)**	**RRMM Kohorte**	**ERRMM Kohorte**
	(N = 136)	**(N = 42)**	**(N = 138)**	**(N = 43)**

Das Indexdatum in der Studie PREAMBLE ist das Datum des Beginns der nachfolgenden Myelom-Therapie für Patienten nach Erfüllung der Einschlusskriterien für die RRMM Kohorte.

a: Die Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien pro Jahr seit der Diagnose wurde nicht direkt in der Studie PREAMBLE erhoben und wurde berechnet nach den Definition im Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studien KarMMa und CRB-401: Vorausgegangene Therapien/((Indexdatum – Zeitpunkt der Diagnose + 1)/365,25).

b: Vorausgegangene Refraktärität auf einen IMID®, PI und Anti-CD38-Antikörper sowie die Doppel- und Dreifach-Refraktärität wurden nicht direkt in der Studie PREAMBLE erhoben und wurden berechnet als die Krankheitsprogression während oder innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Therapie (Patienten, die dieses Kriterium erfüllt haben wurden als „ja“ kategorisiert, der Rest wurde als „nein“ kategorisiert.)

Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation; ERRMM: Eligible RRMM; g: Gramm; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IMiD®: Immunmodulator; ISS: International Staging System; ITC: Indirect Treatment Comparison (im Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator); N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. a.: nicht verfügbar (not available); PI: Proteasominhibitor; RRMM: rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom

Für den ITC nach CA089-007 wurde das Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie KarMMa gegen die ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE verglichen. Für die Patienten des Leukapherese Analyse-Sets (ITT) der Studie KarMMa lag das Alter im Median bei 61 Jahren und bei der ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE im Median bei 68 Jahren. Die Zeit seit der ersten Diagnose lag im Median beim Leukapherese Analyse-Set (ITT) bei 5,9 Jahren und bei der ERRMM Kohorte bei 4,2 Jahren. Die Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien betrug beim Leukapherese Analyse-Set (ITT) im Median sechs und bei der ERRMM Kohorte vier. Im Leukapherese Analyse-Set (ITT) waren 88,2 % der Patienten doppel-refraktär und 83,1 % dreifach-refraktär. In der ERRMM Kohorte lag die Doppel sowie die Dreifach-Refraktärität bei 30,2 %. In der Gesamtheit aller weiteren aufgeführten Charakteristika wie der Geschlechterverteilung, Ethnischer Herkunft, der Zeit seit Diagnose und der Verteilung der R-ISS Stadien sind die für den ITC herangezogene Kohorten der Studien KarMMa und RWE PREAMBLE weitgehend vergleichbar (siehe Tabelle 4-114).

Für den ITC nach CA089-007wurde weiterhin das Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie CRB-401 gegen die ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE verglichen. Für die Patienten des Leukapherese Analyse-Sets (ITT) der Studie CRB-401 lag das Alter im Median bei 61 Jahren und bei der ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE im Median bei 68 Jahren. Die Zeit seit der ersten Diagnose lag im Median beim Leukapherese Analyse-Set (ITT) bei 5,4 Jahren und bei der ERRMM Kohorte bei 4,2 Jahren. Die Anzahl an vorausgegangenen Myelom-Therapien lag beim Leukapherese Analyse-Set (ITT) im Median bei sechs und bei der ERRMM Kohorte bei vier. Im Leukapherese Analyse-Set (ITT) waren 85,7 % der Patienten

doppel-refraktär und 76,2 % dreifach-refraktär. In der ERRMM Kohorte lag die Doppel sowie die Dreifach-Refraktärität bei 30,2 %. Die für den ITC herangezogenen Studienpopulationen der Studien CRB-401 und PREAMBLE sind somit weitgehend vergleichbar (siehe Tabelle 4-114).

Vergleichbarkeit der Kohorten nach Propensity Score Matching

Tabelle 4-115: Balance-Check vor und nach der Gewichtung der Confounder adjustiert für Stabilized IPTW sowie vor und nach dem Propensity Score Matching für das Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie KarMMa und die ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE für ITC nach CA089-007

Confounder	Vor der Gewichtung / Vor dem Matching			Nach der Gewichtung			Nach dem Matching		
	KarMMa (ITT) (N = 126)	ERRMM Kohorte (N = 38)	SMD (KarMMa – ERRMM)	KarMMa (ITT) (N = 126)	ERRMM Kohorte (N = 38)	SMD (KarMMa – ERRMM)	KarMMa (ITT) (N = 126)	ERRMM Kohorte (N = (81-88))	SMD (Ide-Cel - RWE)
Alter (Jahre)	60,67	68,42	-0,8491	61,18	66,25	**-0,6923**	65,07	66,13	-0,1352
Geschlecht (Männlich = 1; Weiblich = 0)	0,58	0,47	0,2129	0,58	0,51	0,1280	0,53	0,60	-0,1348
Ethnische Herkunft[a] (Kaukasisch = 1; Nicht-kaukasisch = 0)	0,87	0,87	-0,0098	0,86	0,81	0,1385	0,87	0,87	0
Zeit seit der ersten Diagnose (Jahre)	6,74	4,87	0,5239	6,70	5,85	**0,2957**	7,21	5,89	0,4133
Anzahl an vorausgegangen Myelom-Therapien	6,71	5,26	0,4790	6,70	6,38	0,1166	8,13	6,20	0,5317
Vorausgegangene Refraktärität auf PI (Ja = 1; Nein = 0)	0,91	0,34	1,4617	0,87	0,49	**0,9093**	0,67	0,53	0,2747
Vorausgegangene Refraktärität auf Anti-CD38-Antikörper (Ja = 1; Nein = 0)	0,94	1,00	-0,3682	0,94	1,00	**-0,3489**	1,00	1,00	0

Confounder	Vor der Gewichtung / Vor dem Matching			Nach der Gewichtung			Nach dem Matching		
	KarMMa (ITT) (N = 126)	**ERRMM Kohorte (N = 38)**	**SMD (KarMMa – ERRMM)**	**KarMMa (ITT) (N = 126)**	**ERRMM Kohorte (N = 38)**	**SMD (KarMMa – ERRMM)**	**KarMMa (ITT) (N = 126)**	**ERRMM Kohorte (N = (81-88))**	**SMD (Ide-Cel - RWE)**
Vorausgegangene Refraktärität auf IMiD® (Ja = 1; Nein = 0)	0,99	0,61	1,1011	0,99	0,81	**0,6350**	1,00	1,00	0
Dreifach Refraktärität (Ja = 1; Nein = 0)	0,86	0,26	1,4935	0,82	0,45	**0,8410**	0,67	0,53	0,2747
Vorausgegangene Stammzelltransplanation (Ja = 1; Nein = 0)	0,93	0,53	1,0126	0,91	0,72	**0,5255**	0,87	0,67	0,4867

Ein Confounder wurde nicht in die Gewichtung einbezogen, wenn der Confounder mehr als 30 % fehlende Werte für die ERRMM Kohorte aufwies.

a: Aufgrund fehlender Werte für Ethnische Herkunft wurden 10 Patienten des Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie KarMMa und 5 Patienten der ERRMM Kohorte aus der Studie MM-007 nicht einbezogen.

Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation; ERRMM: Eligible RRMM; g/dL: Gramm pro Deziliter; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IMiD®: Immunmodulator; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; ITC: Indirect Treatment Comparison (im Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparaotr); ITT: Intention-to-Treat; L: Liter; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; PI: Proteasominhibitor; RRMM: rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom; RWE: Real World Evidenz; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz (Standardised Mean Difference)

Tabelle 4-116: Balance-Check vor und nach der Gewichtung der Confounder adjustiert für Stabilized IPTW sowie vor und nach dem Propensity Matching für das Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie CRB-401 und die ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE für ITC nach CA089-007

Confounder	Vor der Gewichtung / Vor dem Matching			Nach der Gewichtung			Nach dem Matching		
	CRB-401 (N = 42)	ERRMM Kohorte (N = 38)	SMD (CRB-401 – ERRMM Kohorte)	CRB-401 (N = 42)	ERRMM Kohorte (N = 38)	SMD (CRB-401 – ERRMM Kohorte)	CRB-401 (ITT) (N = 14)	ERRMM Kohorte (N = 14)	SMD (CRB-401 – ERRMM)
Alter (Jahre)	68,42	60,14	-0,9250	66,89	61,62	**-0,6940**	64,86	62,93	-0,2242
Geschlecht (Männlich = 1; Weiblich = 0)	0,47	0,62	0,2951	0,51	0,58	0,1437	0,5	0,57	0,1436
Ethnische Herkunft (Kaukasisch = 1; Nicht-kaukasisch = 0)	0,87	0,90	0,1148	0,89	0,91	0,0880	0,86	0,79	-0,1873
Zeit seit der ersten Diagnose (Jahre)	4,87	6,25	0,2871	5,64	6,32	0,1757	6,97	5,52	-0,4260
Anzahl an vorausgegangen Myelom-Therapien	5,26	6,86	0,4779	6,41	6,93	0,1487	6,43	6,71	0,0687
Vorausgegangene Refraktärität auf PI (Ja = 1; Nein = 0)	0,34	0,88	1,3267	0,48	0,73	**0,5234**	0,57	0,64	0,1466
Vorausgegangene Refraktärität auf Anti-CD38-Antikörper (Ja = 1; Nein = 0)	1,00	0,90	-0,4588	1,00	0,94	**-0,3658**	1,00	1,00	0
Vorausgegangene Refraktärität auf IMiD® (Ja = 1; Nein = 0)	0,61	0,95	0,9207	0,70	0,87	**0,4098**	0,79	0,86	0,1873

Confounder	Vor der Gewichtung / Vor dem Matching			Nach der Gewichtung			Nach dem Matching		
	CRB-401 (N = 42)	**ERRMM Kohorte (N = 38)**	**SMD (CRB-401 – ERRMM Kohorte)**	**CRB-401 (N = 42)**	**ERRMM Kohorte (N = 38)**	**SMD (CRB-401 – ERRMM Kohorte)**	**CRB-401 (ITT) (N = 14)**	**ERRMM Kohorte (N = 14)**	**SMD (CRB-401 – ERRMM)**
Dreifach Refraktärität (Ja = 1; Nein = 0)	0,26	0,76	1,1513	0,41	0,60	**0,3925**	0,43	0,57	0,2887
Vorausgegangene Stammzelltransplanation (Ja = 1; Nein = 0)	0,53	0,93	1,0126	0,66	0,89	**0,5763**	0,86	0,79	-0,1873

Ein Confounder wurde nicht in die Gewichtung einbezogen, wenn der Confounder mehr als 30 % fehlende Werte für die ERRMM Kohorte aufwies.

Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation; ERRMM: Eligible RRMM; IMiD®: Immunmodulator; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; ITC: Indirect Treatment Comparison (im Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparaotr); ITT: Intention-to-Treat; L: Liter; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; PI: Proteasominhibitor; RRMM: rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz (Standardised Mean Difference)

Nach Gewichtung der Confounder mittels Stabilized IPTW wurde die Balanciertheit der Confounder zwischen dem Leukapherese Analyse-Set der Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 und der ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE mit Hilfe von Balance-Checks überprüft (siehe Tabelle 4-115 und Tabelle 4-116). Eine SMD mit einem Schwellenwert von 0,2 zeigt mögliche Ungleichgewichte an. Unbalancierte Confounder, die nach der Gewichtung diesen Schwellenwert überschritten, wurden als Kovariaten in die Hauptanalyse mittels IPTW sowie in die Sensitivitätsanalysen mit multivariatem Cox-Proportional-Hazards-Modell und mit PSM aufgenommen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.6.5.2). Nach der Gewichtung der Confounder, adjustiert für die IPTW Analyse, waren das Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie KarMMa und die ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE insbesondere in den Patientencharakteristika „Geschlecht“, „Ethnische Herkunft“ und „Anzahl an vorausgegangenen Myelom-Therapien mit einer SMD von < 0,2 sehr vergleichbar (siehe Tabelle 4-115). Die Mehrheit der Confounder wies nach der Gewichtung eine bessere Vergleichbarkeit auf. Die Confounder „Alter“, „Zeit seit der ersten Diagnose“, „Vorausgegangene Refraktärität auf PI“, „Vorausgegangene Refraktärität auf einen Anti-CD38-Antikörper“, „Vorausgegangene Refraktärität auf IMiD®“, „Dreifach Refraktärität“ und „Vorausgegangene Stammzelltransplantation“ wiesen auch nach der Gewichtung eine SMD von > 0,2 auf und wurden entsprechend als Kovariaten in das statistische Modell einbezogen.

Nach der Gewichtung der Confounder, adjustiert für die IPTW Analyse, waren das Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie CRB-401 und die ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE insbesondere in den Patientencharakteristika „Geschlecht“, „Ethnische Herkunft“ und „Anzahl an vorausgegangenen Myelom-Therapien mit einer SMD von < 0,2 sehr vergleichbar (siehe Tabelle 4-116). Die Mehrheit der Confounder wies nach der Gewichtung eine bessere Vergleichbarkeit auf. Die Confounder „Vorausgegangene Refraktärität auf PI“, „Vorausgegangene Refraktärität auf einen Anti-CD38-Antikörper“, „Vorausgegangene Refraktärität auf IMiD®“, „Dreifach Refraktärität“ und „Vorausgegangene Stammzelltransplantation“ wiesen auch nach der Gewichtung eine SMD von > 0,2 auf und wurden entsprechend als Kovariaten in das statistische Modell einbezogen.

Die Gewichtung der Confounder vor und nach dem PSM (1:1 Greedy Nearest Neighbor Matching) für das Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studien KarMMa und CRB-401 und die ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE stellen Sensitivitätsanalysen des ITC nach CA089-003 dar. Nach PSM waren das Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie KarMMa und die ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE insbesondere hinsichtlich der Patientencharakteristika „Ethnische Herkunft“, „Vorausgegangene Refraktärität auf Anti-CD38-Antikörper“ und „Vorausgegangene Refraktärität auf IMiD®“ mit einer SMD von 0 sehr ausgewogen (siehe Tabelle 4-115). Nach PSM waren das Leukapherese Analyse Set (ITT) der Studie CRB-401 und die ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE insbesondere hinsichtlich der Patientencharakteristika „Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien“ und „Vorausgegangene Refraktärität auf Anti-CD38-Antikörper“ mit einer SMD von < 0,2 sehr ausgewogen (siehe Tabelle 4-116).

Beobachtungsdauer

Zum Datenschnitt vom 16.09.2020 der Studie PREAMBLE wurden die Patienten in der ERRMM Kohorte im Median 25,6 Monate nachverfolgt. Dabei wurde die Dauer ab dem Indexdatum bis zum Zeitpunkt, zu dem zuletzt bekannt war, dass der Patient noch lebte oder des Todes berücksichtigt. Die medianen Nachbeobachtungsdauern sind in Tabelle 4-113 dargestellt. Die Nachbeobachtungsdauern für die Patienten im Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studien KarMMa und CRB-401 sind in Tabelle 4-49 bzw. Tabelle 4-51 dargestellt. Der Datenschnitt vom 21.12.2020 (KarMMa) bzw. vom 07.04.2020 (CRB-401) stellen hierbei den zum Vergleich am besten geeigneten Datenschnitt dar und wurden aufgrund dessen für die Analysen herangezogen.

Tabelle 4-117 gibt eine Übersicht zu den medianen Nachbeobachtungsdauern und Tabelle 4-118 eine Übersicht zu Studienabbrüchen in den Leukapherese Analyse-Sets (ITT) der Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 sowie in der ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE ist in dargestellt.

Tabelle 4-117: Übersicht zur medianen Nachbeobachtungsdauer für den ITC nach CA089-007

CA089-007			
	Ide-Cel		**Konventionelle Therapieoption**
Parameter	**KarMMa Leukapherese Analyse-Set (ITT)**	**CRB-401 Leukapherese Analyse-Set (ITT)**	**PREAMBLE ERRMM Kohorte**
	(N = 136)[a]	**(N = 42)[b]**	**(N = 43)[c]**
Nachbeobachtungsdauer			
Median (Monate)	29,2	26,2	25,6
Min; Max (Monate)	25,5; 35,2	16,2; 45	4,6; 48,3

a: Für Datenschnitt vom 21.12.2020.

b: Für Datenschnitt vom 07.04.2020.

c: Für Datenschnitt vom 16.09.2020.

Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ERRMM: Eligible RRMM; ITC: Indirect Treatment Comparison (im Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator); ITT: Intention-to-Treat; Max; Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patienten; RRMM: rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom

Tabelle 4-118: Übersicht zu Studienabbrüchen für den ITC nach CA089-007

CA089-007			
	Ide-Cel		**Konventionelle Therapieoption**
	KarMMa Leukapherese Analyse-Set (ITT)	**CRB-401 Leukapherese Analyse-Set (ITT)**	**PREAMBLE ERRMM Kohorte**
	(N = 140)[a]	**(N = 42)[b]**	**(N = 43)[c]**
Studie nicht abgebrochen, n (%)	42 (0,3)	8 (19,1)	18 (41,9)
Patienten mit Studienabbruch, n (%)	98 (0,7)	34 (80,9)	25 (58,1)
Grund für Studienabbruch			
Administrative Gründe des Sponsors, n (%)[d]	0	0	0
Tod, n (%)	62 (44,3)	4 (9,5)	19 (44,2)
Lost-to-follow-up, n (%)	3 (2,3)	0	0
Patient ist in eine randomisierte Studie übergegangen, n (%)	-[e]	-[e]	3 (7,0)
Rücktritt des Patienten, n (%)[f]	27 (17,1)	3 (7,1)	0
Krankheitsprogression, n (%)	1 (0,7)	25 (59,5)	-[g]
Unerwünschtes Ereignis, n (%)	1 (0,7)	1 (2,4)	-[g]
Entscheidung des Arztes, n (%)	3 (2,3)	1 (2,4)	-[g]
Herstellung von Ide-Cel fehlgeschlagen, n (%)	1 (0,7)	0	-[g]
Andere, n (%)	0	0	3 (7,0)

a: Für Datenschnitt vom 21.12.2020. Es ist zu beachten, dass für die Darstellung der Studienabbrüche die gesamte Studienpopulation, d. h. einschließlich der Patienten mit einer Dosierung von 150 x 10^6 CAR-T-Zellen, berücksichtigt wurde.

b: Für Datenschnitt vom 07.04.2020.

c: Für Datenschnitt von 16.09.2020.

d: In den Studien KarMMa und CRB-401 erfasst als „Studienende durch Sponsor".

e: In den Studien KarMMa und CRB-401 nicht separat erfasst.

f: In den Studien KarMMa und CRB-401 erfasst als „Abbruch der Studie durch den Patienten"

g: In der Studie PREAMBLE nicht separat erfasst.

Abkürzungen: CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ERRMM: Eligible RRMM; ITC: Indirect Treatment Comparison (im Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator); N: Anzahl Patienten; RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom

ITC von Ide-Cel vs. ERRMM Kohorte aus MM-007

Demographische und krankheitsspezifische Charakterisierung der Vergleichskohorten

Tabelle 4-119: Charakterisierung der Vergleichskohorten – Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie KarMMa und ERRMM Kohorte der Studie MM-007

KarMMa vs. ERRMM Kohorte aus MM-007			
	Ide-Cel	**Konventionelle Vergleichstherapie**	
	KarMMa	**MM-007**	
	Leukapherese Analyse-Set (ITT)	**RRMM Kohorte**	**ERRMM Kohorte der MM-007**
	(N = 136)	**(N =45)**	**(N = 41)**
Demografische Charakteristika			
Alter (Jahre)[a]			
N	136	45	41
Median	61,0	66	66,0
Min; Max	33; 78	40; 83	40; 83
Geschlecht, n (%)[a]			
N	136	45	41
Männlich	78 (57,4)	25 (55,6)	25 (61,0)
Weiblich	58 (42,6)	20 (44,4)	16 (39)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
Zeit seit der ersten Diagnose (in Jahren)			
N	124	45	41
Median	5,9	6	6
Min; Max	1; 17,9	2; 15	2; 15
Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien[a]			
N	136	45	41
Median	6,0	4,0	4,0
Min; Max	3, 17	3; 7	3; 7

a: Der für den ITC von Ide-Cel vs. ERRMM Kohorte der Studie MM-007 herangezogene Zeitpunkt der Baseline entspricht nicht dem für die Studie MM-007 definierten Zeitpunkt der Baseline. Daraus ergibt sich für die Confounder „Alter“ und „Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien“ eine Neuberechnung. Das Alter konnte auf Basis des Geburtsdatums neu berechnet werden, die Anzahl vorausgegangener Therapien konnte ebenfalls berechnet werden. Für den Confounder „Geschlecht“ wurde davon ausgegangen, dass sich dieses im Laufe der Studie nicht geändert hat.

Das Indexdatum für die ERRMM Kohorte in der Studie MM-007 ist definiert als Datum des Beginns der nachfolgenden Myelom-Therapien für Patienten nach Erfüllung der Einschlusskriterien.

Abkürzungen: ERRMM: Eligible RRMM; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom; vs.: versus

Tabelle 4-120: Charakterisierung der Vergleichskohorten– Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie CRB-401 und ERRMM Kohorte der Studie MM-007

CRB-401 vs. ERRMM Kohorte aus MM-007			
	Ide-Cel	**Konventionelle Therapieoption**	
	CRB-401	**MM-007**	
	Leukapherese Analyse-Set (ITT)	**RRMM Kohorte**	**ERRMM Kohorte MM-007**
	N = 42	**(N =45)**	**N = 41**
Demografische Charakteristika			
Alter (Jahre) [a]			
N	42	45	41
Median	61,0	66	66,0
Min; Max	37, 80	40; 83	40; 83
Geschlecht, n (%)[a]			
N	42	45	41
Männlich	26 (61,9)	25 (55,6)	25 (61)
Weiblich	16 (38,1)	20 (44,4)	16 (39)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
Zeit seit der ersten Diagnose (in Jahren)			
N	38	45	41
Median	5,4	6	6,0
Min; Max	0,8; 35,7	2; 15	2; 15
Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien [a]			
N	42	45	41
Median	4,0	4,0	4,0
Min; Max	3; 18	3; 7	3; 7

a: Der für den ITC von Ide-Cel vs. ERRMM Kohorte der Studie MM-007 herangezogene Zeitpunkt der Baseline entspricht nicht dem für die Studie MM-007 definierten Zeitpunkt der Baseline. Daraus ergibt sich für die Confounder „Alter“ und „Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien“ eine Neuberechnung. Das Alter konnte auf Basis des Geburtsdatums neu berechnet werden, die Anzahl vorausgegangener Therapien konnte ebenfalls berechnet werden. Für den Confounder „Geschlecht“ wurde davon ausgegangen, dass sich dieses im Laufe der Studie nicht geändert hat.

Das Indexdatum für die ERRMM Kohorte in der Studie MM-007 ist definiert als Datum des Beginns der nachfolgenden Myelom-Therapien für Patienten nach Erfüllung der Einschlusskriterien.

Abkürzungen: ERRMM: Eligible RRMM; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom; vs.: versus

Für den ITC wurde das Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie KarMMa gegen die ERRMM Kohorte der Studie MM-007 verglichen. Das Alter für das Leukapherese Analyse-Set (ITT) lag im Median bei 61 Jahren und bei der ERRMM Kohorte der Studie MM-007 bei 66 Jahren. Im Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie KarMMa lag die Zeit seit der Diagnose bei 5,9 Jahren und in der ERRMM Kohorte der Studie MM-007 bei 6 Jahren. Die Anzahl der vorausgegangenen Therapien lag im Leukapherese Analyse-Set (ITT) im Median

in der ERRMM Kohorte ebenfalls bei vier. Die Kohorten sind weitestgehend vergleichbar (siehe Tabelle 4-119).

Für den ITC wurde das Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie CRB-401 gegen die ERRMM Kohorte der Studie MM-007 verglichen. Das Alter lag im Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie CRB-401 im Median bei 61,0 Jahren und in der ERRMM Kohorte der Studie MM-007 bei 66 Jahren. Im Leukapherese Analyse-Set (ITT) lag die Zeit seit der Diagnose bei 5,4 Jahren und die Anzahl der vorausgegangenen Therapien im Median bei vier. In der ERRMM Kohorte der Studie MM-007 betrug die Zeit seit der Diagnose im Median 6,0 Jahre und die Anzahl vorausgeganger Therapien im Median vier Jahre. Die für den ITC herangezogenen Studienpopulationen des Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studien CRB-401 und der ERRMM Kohorte der Studie MM-007 sind somit weitestgehend vergleichbar (siehe Tabelle 4-120).

Die Charakterisierung der Kohorte aus MM-007, die für den deskriptiven Vergleich der Verträglichkeit herangezogen wird, ist in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-121: Balance-Check vor und nach der Gewichtung der Confounder adjustiert für Stabilized IPTW sowie vor und nach dem Propensity Score Matching für das Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie KarMMa und die ERRMM Kohorte der Studie MM-007 für das Gesamtüberleben

Confounder	Vor der Gewichtung			Nach der Gewichtung			Nach dem Matching		
	KarMMa (ITT) (N = 119)	ERRMM Kohorte (N = 40)	SMD (KarMMa – ERRMM)	KarMMa (ITT) (N = 119)	ERRMM Kohorte (N = 40)	SMD (KarMMa – ERRMM)	KarMMa (ITT) (N = 136)	ERRMM Kohorte (N = 41)	SMD (KarMMa – ERRMM)
Alter (Jahre)	62,2	65,1	-0,31325	62,2	60,9	0,12758	61,4	62,2	-0,04628
Geschlecht (Männlich = 1, Weiblich = 2)	1,4	1,4	-0,01076	1,4	1,5	0,17258	1,4	1,4	0,04777
Zeit seit der ersten Diagnose (Jahre)	5,9	6,0	-0,02527	5,9	5,8	0,02658	6,5	5,9	0,20963
Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien	5,1	4,7	0,27376	5,1	4,9	0,0952	6,1	4,9	0,53922

Ein Confounder wurde nicht in die Gewichtung einbezogen, wenn der Confounder mehr als 30 % fehlende Werte für die ERRMM Kohorte aufwies.

Abkürzungen: ERRMM: Eligible RRMM; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; ITC: Indirect Treatment Comparison (in diesem Dossier vereinfachend für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator genutzt); PS: Propensity Score; PSM: Propensity Score Matching; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz (Standardised Mean Difference), RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom

Tabelle 4-122: Balance-Check vor und nach der Gewichtung der Confounder adjustiert für Stabilized IPTW sowie vor und nach dem Propensity Score Matching für das Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie CRB-401 und die ERRMM Kohorte der Studie MM-007 für das Gesamtüberleben

Confounder	Vor der Gewichtung			Nach der Gewichtung			Nach dem Matching		
	CRB-401 (ITT) (N = 34)	ERRMM Kohorte (N = 32)	SMD (CRB-401 - ERRMM)	CRB-401 (ITT) (N = 34)	ERRMM Kohorte (N = 32)	SMD (CRB-401 - ERRMM)	CRB-401 (ITT) (N = 38)	ERRMM Kohorte (N = 41)	SMD (CRB-401 - ERRMM)
Alter (Jahre)	59,5	64,2	-0,5362	59,5	56,8	0,27664	61,1	62,1	0,01556
Geschlecht (Männlich = 1, Weiblich = 2)	1,4	1,4	0,02993	1,4	1,6	0,47542	1,5	1,5	0,06238
Zeit seit der ersten Diagnose (Jahre)	5,5	6,0	-0,16599	5,5	5,6	-0,03847	6,3	5,9	0,12842
Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien	5,3	4,8	0,31336	5,3	4,8	0,28718	5,5	4,7	0,29172

Ein Confounder wurde nicht in die Gewichtung einbezogen, wenn der Confounder mehr als 30 % fehlende Werte für die ERRMM Kohorte aufwies.

Abkürzungen: ERRMM: Eligible RRMM; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; ITC: Indirect Treatment Comparison (in diesem Dossier vereinfachend für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator genutzt; PS: Propensity Score; PSM: Propensity Score Matching; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz (Standardised Mean Difference); RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom

Nach Gewichtung der Confounder mittels IPTW wurde die Balanciertheit der Confounder zwischen dem Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 und der ERRMM Kohorte der Studie MM-007 mit Hilfe von Balance-Checks überprüft (siehe Tabelle 4-121 und Tabelle 4-122). Eine SMD mit einem Schwellenwert von 0,2 zeigt mögliche Ungleichgewichte an. Unbalancierte Confounder, die nach der Gewichtung diesen Schwellenwert überschritten, wurden als Kovariaten in die Hauptanalyse mittels IPTW sowie in die Sensitivitätsanalysen mit multivariatem Cox-Proportional-Hazards-Modell und mit PSM aufgenommen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.6.5.2).

Nach Gewichtung der Confounder mit IPTW waren das Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie KarMMa und die ERRMM Kohorte der Studie MM-007 insbesondere hinsichtlich der Patientencharakteristika „Alter“ und „Geschlecht“ mit einer SMD von < 0,2 sehr vergleichbar (siehe Tabelle 4-121). Die Confounder „Zeit seit der ersten Diagnose“ und „Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien“ wiesen eine SMD von > 0,2 auf und wurden entsprechend als Kovariaten in das statistische Modell einbezogen.

Nach Gewichtung der Confounder mit IPTW waren das Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie CRB-401 und die ERRMM Kohorte der Studie MM-007 hinsichtlich „Zeit seit der Diagnose“ und „Anzahl an vorausgegangenen Myelom-Therapien“ mit einer SMD < 0,2 sehr vergleichbar (siehe Tabelle 4-122). Ausschließlich der Confounder „Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien“ wies eine SMD > 0,2 auf und wurde entsprechend als Kovariate in das statistische Modell einbezogen.

Die für den ITC herangezogenen Populationen des Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studien KarMMa und CRB-401 und der ERRMM Kohorte der Studie MM-007 sind in der Gesamtheit somit weitgehend vergleichbar.

Die Gewichtung der Confounder vor und nach dem Propensity Score Matching für das Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studien KarMMa und CRB-401 und die ERRMM Kohorte der Studie MM-007 stellen Sensitivitätsanalysen dar.

Beobachtungsdauer

Zum Datenschnitt 15.09.2018 wurden die Patienten der ERRMM Kohorte der Studie MM-007 über einen Zeitraum von im Median 4,3 Monate nachbeobachtet. Die Nachbeobachtungsdauer umfasste den Zeitraum ab dem Indexdatum bis zum Zeitpunkt, zu dem zuletzt bekannt war, dass der Patient noch lebte oder des Todes. von dem Zeitpunkt, zu dem zuletzt bekannt war, dass der Patient noch lebte bzw. bis zum Beginn der Analysen für den ITC.

Zum Datenschnitt 15.09.2018 wurden die Patienten der Kohorte zum Abgleich des Sicherheitsprofils der Studie MM-007 über einen Zeitraum von im Median 18,4 Monaten nachbeobachtet.

Für den ITC wurde für die Studien KarMMa und CRB-401 der jeweils primäre Datenschnitt vom 16.10.2019 bzw. vom 22.07.2019 herangezogen. Für den deskriptiven Vergleich der

Verträglichkeit wurde für die Studie KarMMa und CRB-401 der Datenschnitt vom 21.12.2020 bzw. vom 07.04.2020 herangezogen.

Tabelle 4-123 gibt eine Übersicht zu den medianen Nachbeobachtungsdauern für den ITC der Leukapherese Analyse-Sets (ITT) der Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 gegenüber der ERRMM Kohorte der Studie MM-007. Tabelle 4-124 gibt eine Übersicht zu den medianen Nachbeobachtungsdauern für den deskriptiven Vergleich der Verträglichkeit der Leukapherese Analyse-Sets (ITT) der Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 gegenüber der Kohorte zum Abgleich des Sicherheitsprofils der Studie MM-007.

Tabelle 4-123: Übersicht zu den medianen Nachbeobachtungsdauern für den ITC Ide-Cel vs. ERRMM Kohorte der Studie MM-007

Parameter	**KarMMa Leukapherese Analyse-Set (ITT) (N = 136)[a]**	**CRB-401 Leukapherese Analyse-Set (ITT) (N = 42)[b]**	**ERRM Kohorte der Studie MM-007 (N = 41)[c]**
Nachbeobachtungsdauer für alle Patienten			
Median (Monate)	12,5	9,9	4,3
Min; Max (Monate)	(1,0; 19,7)	(1,0; 32,0)	0,9; 20,2

a: Für Datenschnitt vom 16.10.2019.

b: Für Datenschnitt vom 22.07.2019.

c: Für Datenschnitt 15.09.2018

Abkürzungen: ERRMM: Eligible RRMM; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITC: Indirect Treatment Comparison (im Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator); ITT: Intention-to-Treat; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patienten; RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom

Tabelle 4-124: Übersicht zu den medianen Nachbeobachtungsdauern für den deskriptiven Vergleich Ide-Cel vs. Kohorte zum Abgleich des Sicherheitsprofils der Studie MM-007

Parameter	**KarMMa Leukapherese Analyse-Set (ITT) (N = 136)[a]**	**CRB-401 Leukapherese Analyse-Set (ITT) (N = 42)[b]**	**Kohorte zum Abgleich des Sicherheitsprofils der Studie MM-007 (N = 141)[c]**
Nachbeobachtungsdauer für alle Patienten			
Median (Monate)	19,9	11,5	18,37
Min; Max	1,0; 33,8	1,0; 42,3	0,0; 62,9

a: Für Datenschnitt vom 21.12.2020.

b: Für Datenschnitt vom 07.04.2020.

c: Für Datenschnitt 15.09.2018

Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patienten

MM-003

Beobachtungsdauer

Für den deskriptiven Vergleich zur Endpunktkategorie Verträglichkeit zwischen den Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 und der Studie MM-003 wurde die Kohorte zum Abgleich des Sicherheitsprofils der Studie MM-003 herangezogen. Eine Beschreibung der gebildeten Kohorte ist in Abschnitt 4.2.5.6.2 hinterlegt.

Die Patienten dieser Kohorte der Studie MM-003 wurden zum Datenschnitt vom 01.09.2013, welcher für den deskriptiven Vergleich herangezogen wurde, im Median 8,9 Monate nachbeobachtet.

Tabelle 4-125: Übersicht zu den medianen Nachbeobachtungsdauern für den deskriptiven Vergleich Ide-Cel vs. Kohorte zum Abgleich des Sicherheitsprofils der Studie MM-003

Parameter	**KarMMa Leukapherese Analyse-Set (ITT) (N = 136)[a]**	**CRB-401 Leukapherese Analyse-Set (ITT) (N = 42)[b]**	**Kohorte zum Abgleich des Sicherheitsprofils der Studie MM-003 (N = 438)[c]**
Nachbeobachtungsdauer für alle Patienten			
Median (Monate)	19,9	11,5	8,9
Min; Max	1,0; 33,8	1,0; 42,3	0,1; 26,9

a: Für Datenschnitt vom 21.12.2020.

b: Für Datenschnitt vom 07.04.2020.

c: Für Datenschnitt 01.09.2013.

Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patienten

ELOQUENT-3

Beobachtungsdauer

Für den deskriptiven Vergleich zur Endpunktkategorie Verträglichkeit zwischen den Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 und der Studie ELOQUENT-3 wurde die Kohorte zum Abgleich des Sicherheitsprofils der Studie ELOQUENT-3 herangezogen. Die Patienten dieser Kohorte der Studie ELOQUENT-3 wurden zum Datenschnitt vom 22. Februar 2021, welcher für den deskriptiven Vergleich zur Endpunktkategorie Verträglichkeit herangezogen wurde, im Median 25 Monate nachbeobachtet. Eine Beschreibung der gebildeten Kohorte ist in Abschnitt 4.2.5.6.2 hinterlegt. Die Beobachtungsdauer umfasst den Zeitraum ab der ersten Gabe der Studienmedikation bis 60 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder Therapieabbruch.

Tabelle 4-126: Übersicht zu den medianen Nachbeobachtungsdauern für den deskriptiven Vergleich Ide-Cel vs. Kohorte zum Abgleich des Sicherheitsprofils der Studie ELOUENT-3

Parameter	**KarMMa Leukapherese Analyse-Set (ITT) (N = 136)[a]**	**CRB-401 Leukapherese Analyse-Set (ITT) (N = 42)[b]**	**Kohorte zum Abgleich des Sicherheitsprofils der Studie ELOQUENT (N = 85)[c]**
Nachbeobachtungsdauer für alle Patienten			
Median (Monate)	19,9	11,5	24,95
Min; Max (Monate)	1,0; 33,8	1,0; 42,3	10,94; 44,89

a: Für Datenschnitt vom 21.12.2020.

b: Für Datenschnitt vom 07.04.2020.

c: Für Datenschnitt 22.02.2021.

Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patienten

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

CA089-003

Die für den ITC nach CA089-003 herangezogenen Daten wurden in Studienzentren in Deutschland sowie in zahlreichen weiteren europäischen Ländern (Belgien, Frankreich, Italien, Niederlande, Norwegen, Spanien und das Vereinigte Königreich) und der USA erhoben. Der medizinische Versorgungsstandard ist hierbei mit Deutschland vergleichbar. Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland vor, die sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Des Weiteren wurden für die Identifikation und Bewertung der Confounder klinische Experten aus Deutschland einbezogen, um Confounder für die ITCs aus dem deutschen Behandlungsalltag berücksichtigen zu können. Es ist daher von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

CA089-007

Die für den ITC nach CA089-007 herangezogenen Daten wurden an Studienzentren in Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, UK und den USA durchgeführt. Insgesamt haben acht deutsche Zentren an der Studie teilgenommen. Der medizinische Versorgungsstandard der anderen Länder ist mit dem in Deutschland vergleichbar. Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland vor, die sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Des Weiteren wurden für die Identifikation und Bewertung der Confounder deutsche Experten einbezogen, um Confounder für die ITCs aus dem deutschen Behandlungsalltag berücksichtigen zu können. Es ist daher von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

MM-007

Die Studie MM-007 wurde in Studienzentren u. a. der USA, der Europäischen Union und Kanada durchgeführt. Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland vor, die sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse auch unter Berücksichtigung der demographischen Daten und der Charakteristika der eingeschlossenen Studienteilnehmer im Rahmen der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Darüber hinaus entspricht die Dosierung in den Studienarmen für die Kohorten zum Abgleich des Sicherheitsprofils der zugelassenen Dosierung in Deutschland.

MM-003

Die Patientenpopulation der Zulassungsstudie MM-003 entspricht der zugelassenen, in der deutschen Versorgungsrealität zu erwartenden Patientenpopulation. Ein großer Anteil der in die Studie eingeschlossenen Patienten kam aus Deutschland (n = 69). Darüber hinaus entspricht die Dosierung in den Studienarmen der zugelassenen Dosierung in Deutschland. Dies trifft somit auch auf die Kohorte zum Abgleich des Sicherheitsprofils aus der Studie MM-003, zu.

ELOQUENT-3

Die Ergebnisse der Studie ELOQUENT-3 sind aus mehreren Gründen sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Zum einen wurde die Studie in Deutschland und weiteren westlichen Industrieländern (EU, USA, Kanada) durchgeführt, in denen der medizinische Versorgungsstandard mit dem in Deutschland vergleichbar ist. Darüber hinaus entspricht die Dosierung in den Studienarmen der zugelassenen Dosierung in Deutschland. Auch die berichteten Vor- und Folgetherapien decken das in Deutschland verfügbare Medikamentenspektrum ab. Dies trifft gleichermaßen auf die Kohorte zum Abgleich des Sicherheitsprofils der Studie ELOQUENT-3 zu.

4.3.2.4.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 4-127: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien für ITC nach CA089-003 und CA089-007 sowie deskriptive Vergleiche der Endpunktkategorie Verträglichkeit

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CA089-003	- [a]						
CA089-007	- [a]						
Kohorte zum Abgleich des Sicherheitsprofils aus MM-007	- [a]						
Kohorte zum Abgleich des Sicherheitsprofils aus MM-003	- [a]						
Kohorte zum Abgleich des Sicherheitsprofils aus ELOQUENT-3	- [a]						
a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen. Aus diesem Grund wird auf eine Bewertung endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte verzichtet.							

Bei den für den ITC herangezogenen Studien handelt es sich um retrospektive und prospektive, nicht vergleichende Studien bzw. um Studien bei welchen die vorhandene Randomisierungssequenz aufgrund der Patientenselektion in Kohorten aufgehoben wurde. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studien nicht angezeigt.

4.3.2.4.3 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 4-128: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien für ITCs

Studie	Mortalität	Morbidität				Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
		Ansprechen	PFS	Symptomatik	Gesundheitszustand		
Einzelstudien							
KarMMa	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
CRB-401	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja
ITCs							
CA089-003	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
CA089-007	ja	nein	nein	ja	ja	ja	nein
ERRMM Kohorte aus MM-007[a]	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
DeskriptiveVergleiche							
Kohorte aus MM-007[a,b]	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja
Kohorte aus MM-003[b]	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja
Kohorte aus ELOQUENT-3[b]	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja

a: Die Vergleiche für die Mortaltiät und zur Verträglichkeit basieren auf verschiedenen Populationen (Kohorten) der Studie MM-007.

b: Kohorten zum Abgleich des Sicherheitsprofils

Abkürzungen: ERRMM: Eligible RRMM; ITC: Indirect Treatment Comparison (im Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival); RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom

4.3.2.4.3.1 Gesamtüberleben – indirekte Vergleiche aus weiteren Untersuchungen

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 4-129: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**
Einzelstudien		
1	KarMMa	Ide-Cel
2	CRB-401	Ide-Cel
ITCs		
1	CA089-003	Ide-Cel vs. Konventionelle Therapieoption
2	CA089-007	Ide-Cel vs. Konventionelle Therapieoption
3	KarMMa/CRB-401 vs. ERRMM Kohorte aus MM-007	Ide-Cel vs. Konventionelle Therapieoption
Abkürzungen: ERRMM: Eligible RRMM; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel, ITC: Indirect Treatment Comparison (in diesem Dossier vereinfachend für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator genutzt); RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom; vs.: versus		

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 4-130: Operationalisierung von Gesamtüberleben – indirekte Vergleiche aus weiteren Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Einzelstudien	
KarMMa	Informationen zu Operationalisierung der Auswertung des Endpunktes Gesamtüberleben (OS) in der Studie KarMMa sind in Tabelle 4-55 in Abschnitt 4.3.2.3.3.1 dargestellt.
CRB-401	Informationen zu Operationalisierung der Auswertung des OS in der Studie CRB-401 sind in Tabelle 4-55 in Abschnitt 4.3.2.3.3.1 dargestellt.
ITCs	
CA089-003 (Ide-Cel vs. ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003)	Analysepopulation: Für den ITC nach CA089-003 wurde das OS jeweils im Leukapherese Analyse-Set der Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 gegenüber dem OS in der ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003 ausgewertet. In die ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003 wurden diejenigen Patienten aus der Studie NDS-MM-003 eingeschlossen, welche die Einschlusskriterien gemäß in Tabelle 4-11 in Abschnitt 4.2.5.6.2 erfüllten, sodass eine bestmögliche Vergleichbarkeit mit den Patienten der Leukapherese Analyse-Sets der Ide-Cel Studien ermöglicht wurde. Das OS wurde definiert als der Zeitraum vom Indexdatum bis zum Tod jeglicher Ursache oder bis zur Zensierung, je nachdem was früher eintrat. Indexdatum: Für das Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studien KarMMa und CRB-401 war das Indexdatum definiert als das Datum des Studieneinschlusses bzw. der Leukapherese. Für die ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003 war das Indexdatum definiert als das Datum des Beginns der nachfolgenden Myelom-Therapie für Patienten nach Erfüllung der Einschlusskriterien für die ERRMM Kohorte. Zensierung: Zensierung wurde in den Studien wie folgt definiert: • KarMMa: Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verstorben waren oder die nicht mehr nachbeobachtet wurden („Lost-to-follow-up“), wurden zum letzten Zeitpunkt zu dem bekannt war, dass der Patient noch lebte zensiert. Patienten, bei welchen ein Nachbeobachtungstermin bestätigte, dass sie zum Zeitpunkt des entsprechenden Datenschnitts noch am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Wenn ein Patient nicht mehr nachbeobachtet wurde („Lost-to-follow-up“) und es keinen Kontakt mehr nach der Infusion mit Ide-Cel gab, wurde der Patient zum Zeitpunkt der Infusion mit Ide-Cel zensiert. Eine Ausnahme waren die Patienten des Leukapherese Analyse-Sets (ITT), welche in die Studie eingeschlossen waren, aber keine Infusion mit Ide-Cel erhielten. Wenn der Patient nicht mehr nachbeobachtet wurde („Lost-to-follow-up“) und es keinen Kontakt mehr nach Studieneinschluss gab, wurde der Patient zum Zeitpunkt der Leukapherese anstatt zum Zeitpunkt der Infusion mit Ide-Cel zensiert. • CRB-401: Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verstorben waren, wurden zum letzten Zeitpunkt zu dem bekannt war, dass der Patient noch lebte, zensiert. Dieser war definiert als der letzte valide Auswertungszeitpunkt in der klinischen Datenbank vor dem Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnitts. Wenn der letzte valide Auswertungszeitpunkt nach dem Datenschnitt lag, wurde der Zeitpunkt des Datenschnitts als das letzte bekannte Überlebensdatum herangezogen. • NDS-MM-003: Patienten, die nicht verstarben, wurden zum letzten Zeitpunkt zu dem bekannt war, dass der Patient noch lebte oder nach einer maximalen Nachbeobachtungsphase von 730 Tagen, je nachdem was früher eintrat, zensiert.

Studie	Operationalisierung
	Analyse: Es wurden folgende Analysen für den ITC durchgeführt: • Hauptanalyse: o Propensity Score Methodik (Trimmed Stabilized IPTW) • Sensitivitätsanalysen: o Univariates Cox-Proportional-Hazards-Cox-Modell o Multivariates Cox-Proportional-Hazards-Modell (mit Adjustierung für Confounder) o Propensity Score Methodik (1:1 Greedy Nearest Neighbor Matching) Confounder, die nach Gewichtung mittels IPTW bzw. Propensity Score Matching Imbalancen aufwiesen (SMD ≥ 0,2) wurden als Kovariaten in das IPTW bzw. PSM Modell eingeschlossen. Für alle Cox-Proportional-Hazards-Modelle wurden die Hazard Ratios mit ihren zweiseitigen 95% KI und der zugehörige p-Wert aus dem Cox-Modell dargestellt. Die Überlebensraten wurden grafisch mithilfe von Kaplan-Meier Kurven dargestellt. Datenschnitt: Für die Studie KarMMa wurde der primäre Datenschnitt vom 16.10.2019, für die Studie CRB-401 vom 22.07.2019 (primärer Datenschnitt) und für die ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003 vom 30.10.2019 herangezogen.

Studie	Operationalisierung
CA089-007 (Ide-Cel vs. ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE)	Analysepopulation: Für den ITC nach CA089-007 wurde das OS jeweils im Leukapherese Analyse-Set der Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 gegenüber dem OS in der ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE ausgewertet. In die ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE wurden diejenigen Patienten aus der Studie PREAMBLE eingeschlossen, welche die Einschlusskriterien gemäß in Tabelle 4-12 in Abschnitt 4.2.5.6.2 erfüllten, sodass eine bestmögliche Vergleichbarkeit mit den Patienten der Leukapherese Analyse-Sets der Ide-Cel Studien ermöglicht wurde. Das OS wurde definiert als der Zeitraum vom Indexdatum bis zum Tod, Zeitpunkt des Datenschnitts oder bis zum Studienabbruch, je nachdem was früher eintrat. Indexdatum: Für das Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studien KarMMa und CRB-401 war das Indexdatum definiert als das Datum des Studieneinschlusses bzw. der Leukapherese. Für die PREAMBLE ERRMM Kohorte war das Indexdatum definiert als der Zeitpunkt des Beginns der nachfolgenden Myelom-Therapie nach Erfüllen der Einschlusskritieren für die ERRMM Kohorte. Zensierung: Zensierung wurde in den Studien wie folgt definiert: • KarMMa und CRB-401: siehe bei CA089-003 • PREAMBLE: Patienten, die nicht verstarben, wurden zum letzten Zeitpunkt zu dem bekannt war, dass der Patient noch lebte, zensiert. Patienten, die eine klinische Studie eingeschlossen wurden, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert. In diesem Fall werden alle früheren Aufzeichnungen aufbewahrt, um eine Analyse der Personenzeit zu ermöglichen. Analyse: Es wurden folgende Analysen für den ITC durchgeführt: • Hauptanalyse: o Propensity Score Methodik (Stabilized IPTW) • Sensitivitätsanalysen: o Univariates Cox-Proportional-Hazards-Modell o Multivariates Cox-Proportional-Hazards-Modell (mit Adjustierung für Confounder) o Propensity Score Methodik (1:1 Greedy Nearest Neighbor Matching) Confounder, die nach Gewichtung mittels IPTW bzw. Propensity Score Matching Imbalancen aufwiesen (SMD ≥ 0,2) wurden als Kovariaten in das IPTW bzw. PSM Modell eingeschlossen. Für alle Cox-Proportional-Hazards-Modelle wurden die Hazard Ratios mit ihren zweiseitigen 95% KI und der zugehörige p-Wert aus dem Cox-Modell dargestellt. Zudem wurden die Kaplan-Meier Kurven und ein Forest Plot mit den Ergebnissen für alle ITCs dargestellt. Datenschnitt: Für die Studie KarMMa wurde der Datenschnitt vom 21.12.2020, für die Studie CRB-401 vom 07.04.2020 und für die ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE von 16.09.2020 herangezogen.

Studie	Operationalisierung
ITC Ide-Cel (KarMMa / CRB-401) vs. ERRMM Kohorte aus MM-007	Analysepopulation: In den Studien KarMMa und CRB-401 wurde das OS jeweils im Leukapherese Analyse-Set (ITT) ausgewertet. In der Studie MM-007 wurde das OS in der ERRMM Kohorte ausgewertet. In die ERRMM Kohorte der Studie MM-007 wurden diejenigen Patienten aus der Studie MM-007 eingeschlossen, welche die Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.5.6.2 erfüllten, sodass eine bestmögliche Vergleichbarkeit mit den Patienten der Leukapherese Analyse-Sets der Ide-Cel Studien ermöglicht wurde. Das OS wurde definiert als der Zeitraum vom Indexdatum bis zum Tod jeglicher Ursache oder bis zur Zensierung zum letzten Zeitpunkt, zu welchem bekannt war, dass der Patient noch lebte. Indexdatum: Für das Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studien KarMMa und CRB-401 war das Indexdatum definiert als das Datum des Studieneinschlusses bzw. der Leukapherese. In der Kohorte der Studie MM-007 war das Indexdatum das Datum des Beginns der nachfolgenden Myelom-Therapie für Patienten nach Erfüllung der Einschlusskriterien. Zensierung: Zensierung wurde in den Studien wie folgt definiert: • KarMMa und CRB-401: siehe bei CA089-003 • MM-007: Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verstorben waren wurden beim Datenschnitt zum letzten Zeitpunkt zu dem bekannt war, dass der Patient noch lebte, zensiert. Patienten, die nicht mehr nachbeobachtet wurden („Lost-to-follow-up“) oder die die Studie abgebrochen haben, wurden zum letzten valide Auswertungszeitpunkt in der klinischen Datenbank zensiert. Analyse: Es wurden folgende Analysen für den ITC durchgeführt: • Hauptanalyse: o Propensity Score Methodik (IPTW) • Sensitivitätsanalysen: Naiver Vergleich o Einfaches Cox-Modell ohne Adjustierung o Cox-Modell mit Adjustierung für Kovariaten o Propensity Score Matching Confounder, die nach Gewichtung mittels IPTW bzw. Propensity Score Matching Imbalancen aufwiesen (SMD ≥ 0,2) wurden als Kovariaten in das IPTW bzw. PSM Modell eingeschlossen. Für alle Cox-Proportional-Hazards-Modelle wurden die Hazard Ratios mit ihren zweiseitigen 95% KI und der zugehörige p-Wert aus dem Cox-Modell dargestellt. Die Überlebensraten wurden grafisch mithilfe von Kaplan-Meier Kurven dargestellt. Datenschnitt: Bei der Studie KarMMa wurde der primäre Datenschnitt vom 16.10.2019 und bei der Studie CRB-401 der primäre Datenschnitt vom 22.07.2019 herangezogen. Bei der ERRMM Kohorte der Studie MM-007 wurde der Datenschnitt vom 15.09.2018 herangezogen.

Abkürzungen: ERRMM: Eligible RRMM; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; ITC: Indirect Treatment Comparison (in diesem Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator); ITT: Intention-to-Treat; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); KI: Konfidenzintervall; PSM: Propensity Score Matching; RRMM: rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz (Standardised Mean Difference)

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

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

Tabelle 4-131: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in weiteren Untersuchungen für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Einzelstudien						
KarMM[a]	-[a]					
CRB-401	-[a]					
ITCs						
CA089-003 (Ide-Cel vs. ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003)	-[a]					
CA089-007 (Ide-Cel vs. ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE)	-[a]					
ITC Ide-Cel (KarMMa/CRB-401) vs. ERRMM Kohorte aus MM-007	-[a]					

a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen. Aus diesem Grund wird auf eine Bewertung endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte verzichtet.

Abkürzungen: ERRMM: Eligible RRMM; ITC: Indirect Treatment Comparison (in diesem Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator); ITT: Intention-to-Treat; RRMM: rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom;

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien KarMMa und CRB-401 sowie bei der für den ITC nach CA089-003 herangezogenen Studie NDS-MM-003 und bei der für den ITC nach CA089-007

herangezogenen Studie PREAMBLE und bei der ERRMM Kohorte aus der Studie MM-007 handelt es sich um nicht-randomisierte Kohortenstudien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studien nicht angezeigt. Da es sich bei dem OS um einen objektiven und klar bestimmbaren Endpunkt handelt, wird keine relevante Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt angenommen.

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

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse aller durchgeführten ITCs zum OS ist im nachfolgenden Forest Plot dargestellt (siehe Abbildung 55).

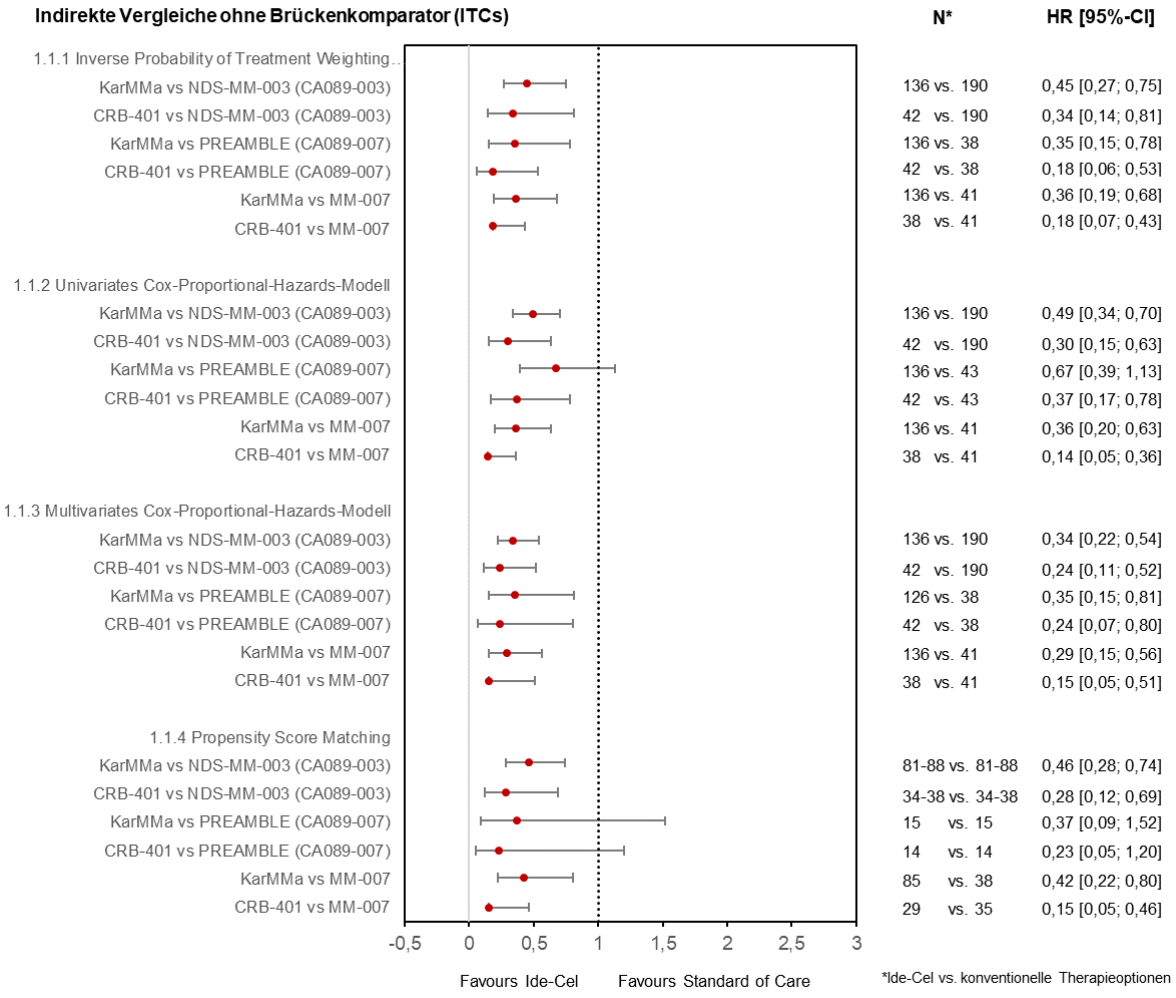


Abbildung 55: Forest Plot mit Übersicht der ITCs für das Gesamtüberleben

CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); HR: Hazard Ratio; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; ITC: Indirect Treatment Comparison (in diesem Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator); N: Anzahl Patienten; vs.: versus

Die Gesamtschau der durchgeführten ITCs zum OS zeigt konsistente Ergebnisse auf der Basis der Hauptanalysen (für potenzielle Confounder adjustierten Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) Analysen) für beide Ide-Cel Studien und über alle externen Vergleichskohorten hinweg. Es zeigt sich jeweils ein erheblicher, statistisch signifikanter Überlebensvorteil mit einem erheblich reduzierten Sterberisiko für Ide-Cel im Vergleich zu konventionellen Therapieoptionen. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen der verwendeten (Adjustierungs-)Methoden (naive Vergleiche, multivariate Regression, PSM) lieferten konsistente Ergebnisse, auch in Bezug auf die Größe des geschätzten Effekts und stützen die Ergebnisse der Hauptanalyse (IPTW Analysen). Unter Berücksichtigung aller durchgeführten Analysen reduziert sich das Sterberisiko um 33 % bis 86 % durch Ide-Cel im Vergleich zu konventionellen Therapieoptionen. Das mediane OS lag für Ide-Cel um 8,6 bis 21 Monate über dem der Vergleichskohorten (siehe Tabelle 4-132, Tabelle 4-134 und Tabelle 4-136). Für alle in der Hauptanalyse durchgeführten ITCs zeigten sich erhebliche und statistisch signifikante Effekte mit Hazard Ratios (HR) zwischen 0,18 und 0,45. Unter Berücksichtigung der Hauptanalysen reduzierte sich das Sterberisiko durch Ide-Cel um 55 % bis 82 % (siehe Abbildung 55). Die beobachteten Effekte weisen eine Größenordnung auf, die Verzerrungen, zu denen es aufgrund potenziell unbekannter Confounder kommen kann, ausschließen und valide Schätzungen des Effekts erlauben (IQWiG 2020). Die in Abbildung 55 dargestellte Übersicht über die Ergebnisse der unterschiedlichen Analysemethoden und unterschiedlichen Vergleichskohorten zeigt die Konsistenz und Robustheit des Effektschätzers gegenüber diesbezüglichen Variationen. Somit zeigen die Analysen einen signifikanten Überlebensvorteil zugunsten von Ide-Cel.

CA089-003

Hauptanalyse: Propensity Score Methodik (Trimmed Stabilized IPTW)

Tabelle 4-132: Ergebnisse des **ITC nach CA089-003** für das **Gesamtüberleben**: Ergebnisse der IPTW-Analyse

Ide-Cel			**Konventionelle Therapieoption NDS-MM-003 ERRMM Kohorte**			**Ide-Cel vs. Konventionelle Therapieoption NDS-MM-003 ERRMM Kohorte**	
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95% KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95% KI]**	**Hazard Ratio [95% KI]**	**p-Wert[a]**
KarMMa vs. NDS-MM-003 ERRMM Kohorte							
136	38 (28,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	190	112 (58,9)	13,8 [12,2; 15,4]	0,45 [0,27; 0,75]	0,0021
CRB-401 vs. NDS-MM-003 ERRMM Kohorte							
42	10 (23,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	190	110 (57,8)	13,9 [13,1; 14,7]	0,34 [0,14; 0,81]	0,0153

Ide-Cel			Konventionelle Therapieoption NDS-MM-003 ERRMM Kohorte			Ide-Cel vs. Konventionelle Therapieoption NDS-MM-003 ERRMM Kohorte	
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95% KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95% KI]**	**Hazard Ratio [95% KI]**	**p-Wert[a]**
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Leukapherese Analyse-Sets (ITT) der Studie KarMMa, primärer Datenschnitt vom 16.10.2019, des Leukapherese Analyse-Sets (ITT) der Studie CRB-401, primärer Datenschnitt vom 22.07.2019, und der ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003, Datenschnitt vom 30.10.2019. a: HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell (mit den Faktoren aus dem PS Verfahren als Kovariaten, die im Balance-Check eine SMD von > 0,2 aufwiesen) Abkürzungen: ERRMM: Eligible RRMM; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; ITC: Indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator (in diesem Dossier vereinfachend als Indirect Treatment Comparison bezeichnet); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom; vs.: versus							

Im ITC nach CA089-003 für das Gesamtüberleben zeigt sich für das Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie KarMMa gegenüber den konventionellen Therapieoptionen der Studie NDS-MM-003, basierend auf der Hauptanalyse mittels Trimmed Stabilized IPTW, für den Endpunkt OS ein HR von 0,45 (95 %-KI: [0,27; 0,75]; p=0,0021) und damit ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Ide-Cel im Vergleich zur konventionellen Therapieoption.

Im ITC nach CA089-003 des Leukapherese Analyse Set (ITT) der Studie CRB-401 gegenüber der ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003 basierend auf der Hauptanalyse mittels Trimmed Stabilized IPTW zeigte sich für den Endpunkt OS ein HR von 0,34 (95 %-KI: [0,14; 0,81]; p=0,0153) und damit ebenfalls ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Ide-Cel im Vergleich zur konventionellen Therapieoption. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts der Studie KarMMa war der Median des OS noch nicht erreicht.

Unter Berücksichtigung beider Analysen zeigte sich somit eine konsistente signifikante Reduktion des Sterberisikos um 55 % bis 66 % mit Ide-Cel gegenüber den konventionellen Therapieoptionen der Studie NDS-MM-003 Während der Median des OS zum Zeitpunkt der jeweiligen Datenschnitte in den beiden Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 noch nicht erreicht war, lag das mediane OS für die konventionellen Therapieoptionen in der Hauptanalyse bei 13,8 bzw. 13,9 Monaten.

Die Kaplan-Meier Kurven für das OS aus dem ITC nach CA089-003 basierend auf der Hauptanalyse mittels IPTW sind nachfolgend dargestellt.

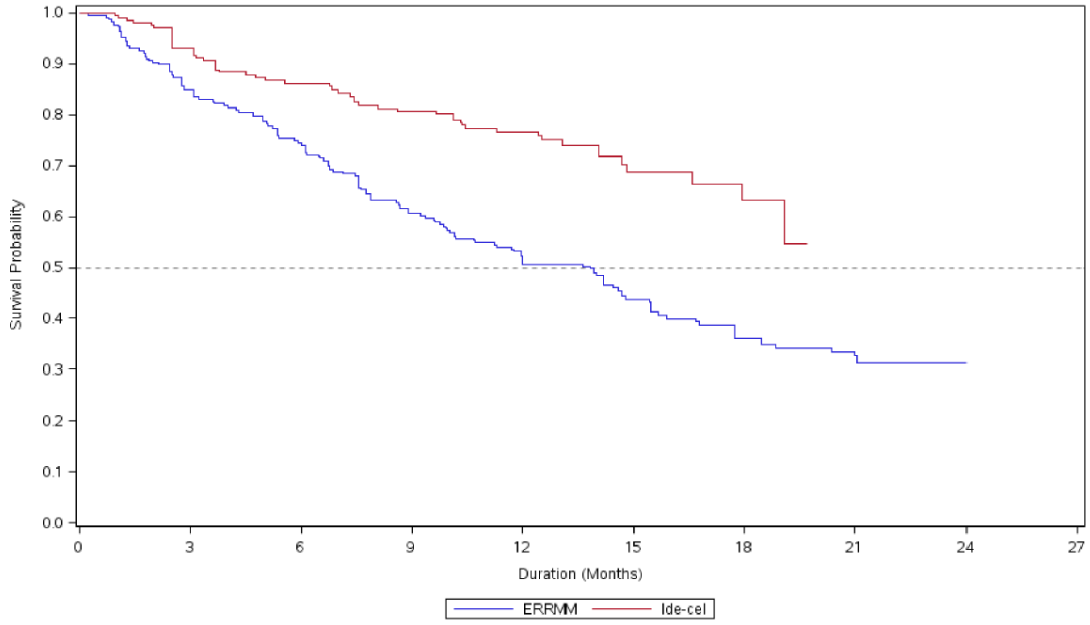


Abbildung 56: Kaplan-Meier Kurve für den **ITC nach CA089-003 (Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie KarMMa vs. ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003) für das Gesamtüberleben**: Ergebnisse der IPTW Analyse

Abkürzungen: ERRMM: Eligible RRMM; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IPTW: Inverse probability of treatment weighting; ITC: Indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator (in diesem Dossier vereinfachend als Indirect Treatment Comparison bezeichnet); ITT: Intention-to-Treat; RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom; vs.: versus

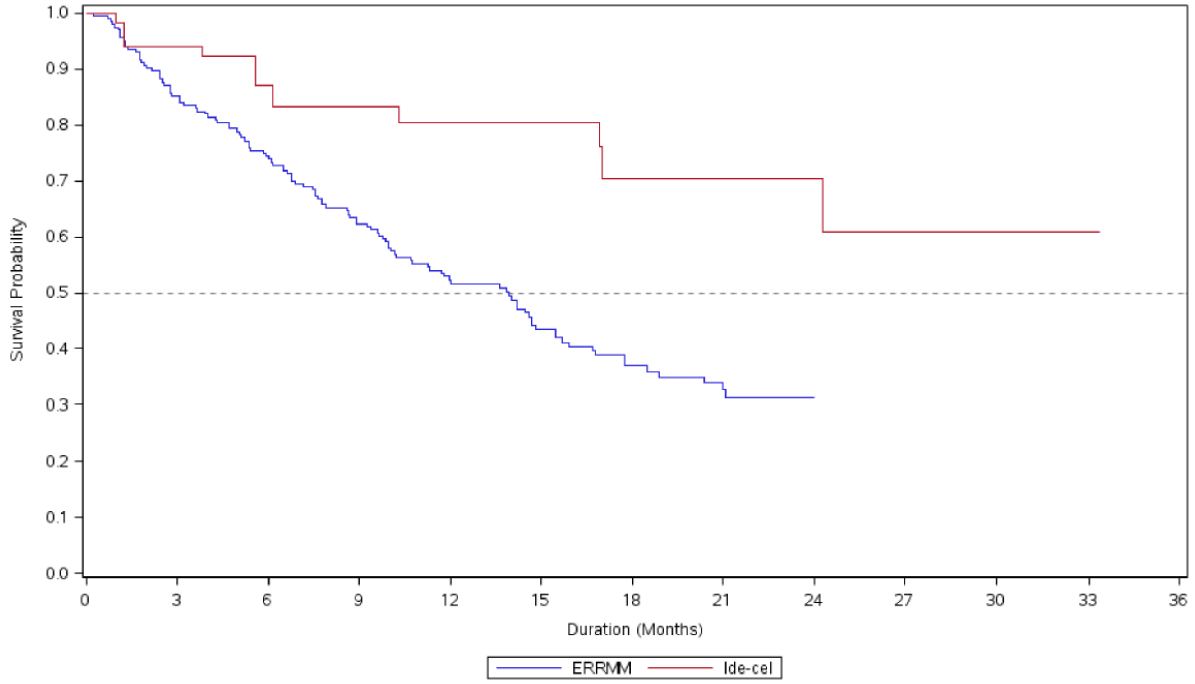


Abbildung 57: Kaplan-Meier Kurve für den **ITC nach CA089-003 (Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie CRB-401 vs. ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003) für das Gesamtüberleben:** Ergebnisse der IPTW Analyse

Abkürzungen: ERRMM: Eligible RRMM; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IPTW: Inverse probability of treatment weighting; ITC: Indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator (in diesem Dossier vereinfachend als Indirect Treatment Comparison bezeichnet); ITT: Intention-to-Treat; RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom; vs.: versus

Sensitvitätsanalysen: Univariates Cox-Proportional-Hazards-Modell (Naiver Vergleich), Multivariates Cox-Proportional-Hazards-Modell (mit Adjustierung für Confounder) und Cox-Proportional-Hazards-Modelle nach Propensity Score Matching

Tabelle 4-133: Ergebnisse des **ITC nach CA089-003** für das **Gesamtüberleben**: Sensitivitätsanalysen

Ide-Cel			**Konventionelle Therapieoption NDS-MM-003 ERRMM Kohorte**			**Ide-Cel vs. Konventionelle Therapieoption NDS-MM-003 ERRMM Kohorte**	
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95% KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95% KI]**	**Hazard Ratio [95% KI]**	**p-Wert[a]**
Univariates Cox-Proportional-Hazards-Modell (Naiver Vergleich)							
KarMMa vs. NDS-MM-003 ERRMM Kohorte							
136	40 (29,4)	n. e. [17,9; n. e.]	190	108 (56,8)	13,9 [10,2; 15,5]	0,49 [0,34; 0,70]	0,0001
CRB-401 vs. NDS-MM-003 ERRMM Kohorte							
42	9 (21,4)	n. e. [17,0; n. e.]	190	108 (56,8)	13,9 [10,2; 15,5]	0,30 [0,15; 0,63]	0,0012
Multivariates Cox-Proportional-Hazards-Modell (mit Adjustierung für Confounder)							
KarMMa vs. NDS-MM-003 ERRMM Kohorte							
136	40 (29,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	190	108 (56,8)	11,8 [10,2; 13,3]	0,34 [0,22; 0,54]	<0,0001
CRB-401 vs. NDS-MM-003 ERRMM Kohorte							
42	9 (21,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	190	108 (56,8)	13,8 [12,4; 15,3]	0,24 [0,11; 0,52]	0,0004
Cox-Proportional-Hazards-Modelle nach Propensity Score Matching (1:1 Greedy Nearest Neighbor Matching)							
KarMMa vs. NDS-MM-003 ERRMM Kohorte							
81-88	30,9	19,1 [n. e.; n. e.]	81-88	60,3	12,0 [6,5; 17,5]	0,46 [0,28; 0,74]	0,0016
CRB-401 vs. NDS-MM-003 ERRMM Kohorte							
34-38	21,7	n. e. [n. e.; n. e.]	34-38	62,2	12,0. [3,7; 20,3]	0,28 [0,12; 0,69]	0,0057

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Leukapherese Analyse-Sets (ITT) der Studie KarMMa, primärer Datenschnitt vom 16.10.2019, Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie CRB-401, primärer Datenschnitt vom 22.07.2019, und der ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003, Datenschnitt vom 30.10.2019.

a: p-Wert des Cox-Modells

Abkürzungen: ERRMM: Eligible RRMM; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITC: Indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator (in diesem Dossier vereinfachend als Indirect Treatment Comparison bezeichnet); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom; vs.: versus

Die Ergebnisse der durchgeführten Sensitivitätsanalysen stützen die Ergebnisse der Hauptanalyse des OS und zeigen konsistent ein reduziertes Sterberisiko mit Ide-Cel gegenüber den konventionellen Therapieoption.

Im ITC zwischen dem Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie KarMMa und der ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003, basierend auf der Sensitivitätsanalyse mittels univariatem Cox-Proportional-Hazards-Modell, zeigte sich für den Endpunkt OS ein HR von 0,49 (95 %-KI: [0,34; 0,70]; p=0,0001) und damit ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Ide-Cel im Vergleich zur konventionellen Therapieoption. Im ITC zwischen dem Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie CRB-401 gegenüber der ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003, basierend auf der Sensitivitätsanalyse mittels univariatem Cox-Proportional-Hazards-Modell, zeigte sich für den Endpunkt OS ein HR von 0,30 (95 %-KI: [0,15; 0,63]; p=0,0012) und damit ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Ide-Cel im Vergleich zur konventionellen Therapieoption. Unter Berücksichtigung beider Analysen zeigte sich somit eine signifikante Reduktion des Sterberisikos um 51 % bis 70 % mit Ide-Cel gegenüber der konventionellen Therapieoption.

Im ITC zwischen dem Leukapherese Analyse-Set der Studie KarMMa und der ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003 zeigte sich für den Endpunkt OS, basierend auf der Sensitivitätsanalyse mittels multivariatem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Adjustierung für Confounder, ein HR von 0,34 (95 %-KI: [0,22; 0,54]; p < 0,0001) und damit ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Ide-Cel im Vergleich zur konventionellen Therapieoption. Im ITC zwischen dem Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie CRB-401 und der ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003, basierend auf der Sensitivitätsanalyse mittels multivariatem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Adjustierung für Confounder, zeigte sich für den Endpunkt OS ein HR von 0,24 (95 %-KI: [0,11; 0,52]; p=0,0004) und damit ebenfalls ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Ide-Cel im Vergleich zur konventionellen Therapieoption. Unter Berücksichtigung beider Analysen zeigte sich somit eine signifikante Reduktion des Sterberisikos um 66 % bis 76 % mit Ide-Cel gegenüber der konventionellen Therapieoption.

Im ITC zwischen dem Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie KarMMa und der ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003 zeigte sich für den Endpunkt OS, basierend auf der Sensitivitätsanalyse mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell nach Propensity Score Matching, ein HR von 0,46 (95 %-KI: [0,28; 0,74]; p=0,0016) und damit ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Ide-Cel im Vergleich zu konventionellen Therapieoptionen. Im ITC zwischen dem Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie CRB-401 und der ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003 zeigte sich für den Endpunkt OS, basierend auf der Sensitivitätsanalyse mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell nach Propensity Score Matching ein HR von 0,28 (95 %-KI: [0,12; 0,69]; p=0,0057) und damit ebenfalls ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Ide-Cel im Vergleich zu konventionellen Therapieoptionen. Unter Berücksichtigung beider Analysen zeigte sich somit eine signifikante Reduktion des Sterberisikos von 54 % bis 72 % mit Ide-Cel gegenüber konventionellen Therapieoption.

Während der Median des OS zum Zeitpunkt der jeweiligen Datenschnitte in den beiden Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 i.d.R. noch nicht erreicht war (mit Ausnahme für die Studie KarMMa bei den Cox-Proportional-Hazards-Modelle nach Propensity Score Matching mit einem Median von 19,1), lag das mediane OS der konventionellen Therapieoptionen über die durchgeführten Sensitvitätsanalysen hinweg zwischen 11,8 bzw. 13,9 Monaten.

Die Kaplan-Meier Kurven für das OS der Sensitivitätsanalysen für den ITC nach CA089-003 sind in Anhang 4-G dargestellt.

CA089-007

Hauptanalyse: Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW)

Tabelle 4-134: Ergebnisse des **ITC nach CA089-007** für das **Gesamtüberleben**: Ergebnisse der IPTW Analyse

Ide-Cel			**Konventionelle Therapieoption PREAMBLE ERRMM Kohorte**			**Ide-Cel vs. Konventionelle Therapieoption PREAMBLE ERRMM Kohorte**	
N	**Patienten mit Ereignis N (%)**	**Median [95% KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis %**	**Median [95% KI]**	**Hazard Ratio [95% KI]**	**p-Wert[a]**
KarMMa vs. PREAMBLE ERRMM Kohorte							
126	64 (50,89)	23,0 [19,6; 32,3]	38	18 (47,4)	14,4 [5,3; 21,2]	0,35 [0,15; 0,78]	0,0103
CRB-401 vs. PREAMBLE ERRMM Kohorte							
42	12 (28,6)	35,3 [24,3; n. e.]	38	18 (47,4)	16,2 [5,5; 21,2]	0,18 [0,06; 0,53]	0,0019

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Leukapherese Analyse-Sets (ITT) der Studie KarMMa, Datenschnitt vom 21.12.2020, des Leukapherese Analyse-Sets (ITT) der Studie CRB-401, Datenschnitt vom 07.04.2020, und der ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE, Datenschnitt vom 16.09.2020.

a: p-Wert des Cox-Modells

Abkürzungen: ERRMM: Eligible RRMM; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; ITC: Indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator (in diesem Dossier vereinfachend als Indirect Treatment Comparison bezeichnet); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n. e.: nicht erreicht; RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom; vs.: versus

Im ITC nach CA089-007 des Leukapherese Analyse Set (ITT) der Studie KarMMa gegenüber der ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE zeigte sich für den Endpunkt des OS in der Hauptanalyse mittels Stabilized IPTW ein HR von 0,35 (95 %-KI: [0,15; 0,78]; p=0,0103) und damit ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Ide-Cel im Vergleich zur konventionellen Therapieoption.

Im ITC nach CA089-007 des Leukapherese Analyse Set (ITT) der Studie CRB-401 gegenüber der ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE zeigte sich für den Endpunkt OS in der

Hauptanalyse mittels Stabilized IPTW ein HR von 0,18 (95 %-KI: [0,06; 0,53]; p=0,0019) und damit ebenfalls ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Ide-Cel im Vergleich zur konventionellen Therapieoption.

Unter Berücksichtigung beider Analysen zeigte sich somit eine konsistent signifikante Reduktion des Sterberisikos um 65 % bis 82 % mit Ide-Cel gegenüber der konventionellen Therapieoption. Während der Median des OS zum Zeitpunkt der jeweiligen Datenschnitte in den beiden Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 bei 23 bzw. 35,3 Monaten lag, lag das mediane OS für die konventionellen Therapieoptionen in der Hauptanalyse bei 14,4 bzw. 16,2 Monaten.

Die Kaplan-Meier Kurven für das OS für den ITC nach CA089-007 basierend auf IPTW sind nachfolgend dargestellt.

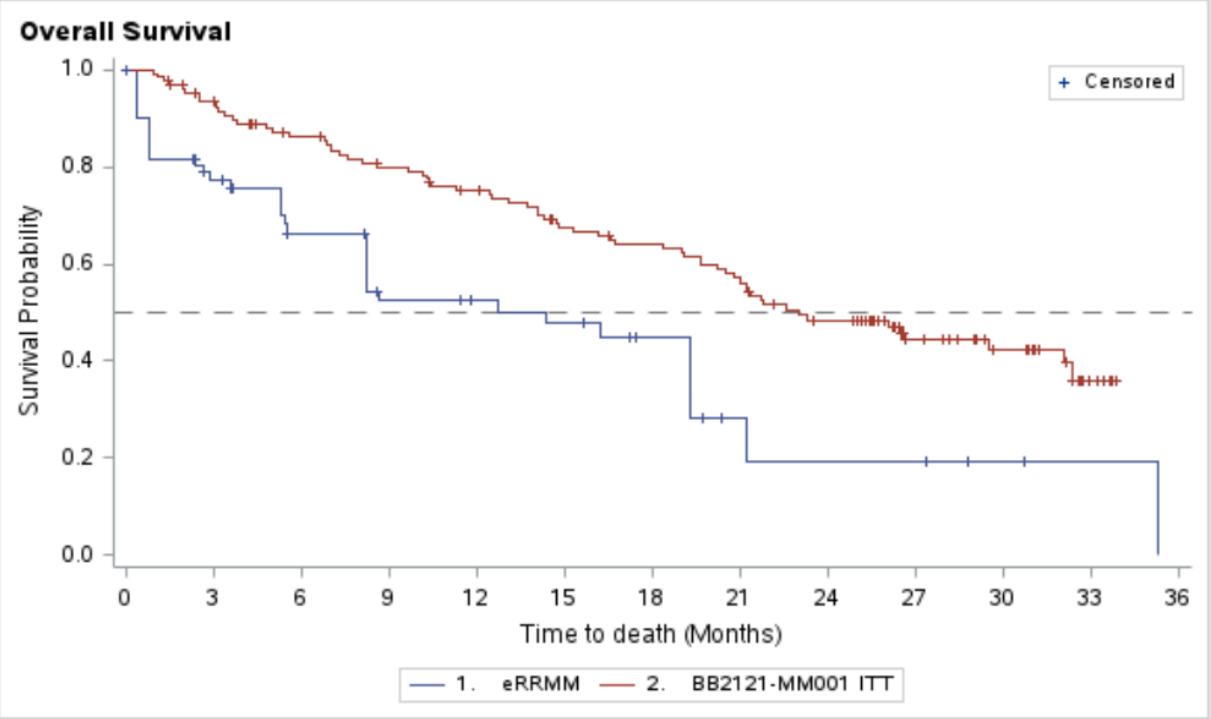


Abbildung 58: Kaplan-Meier Kurve für den **ITC nach CA089-007 (Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie KarMMa vs. ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE) für das Gesamtüberleben:** Ergebnisse der IPTW Analyse

Abkürzungen: ERRMM: Eligible RRMM; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; ITC: Indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator (in diesem Dossier vereinfachend als Indirect Treatment Comparison bezeichnet); ITT: Intention-to-Treat; RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom

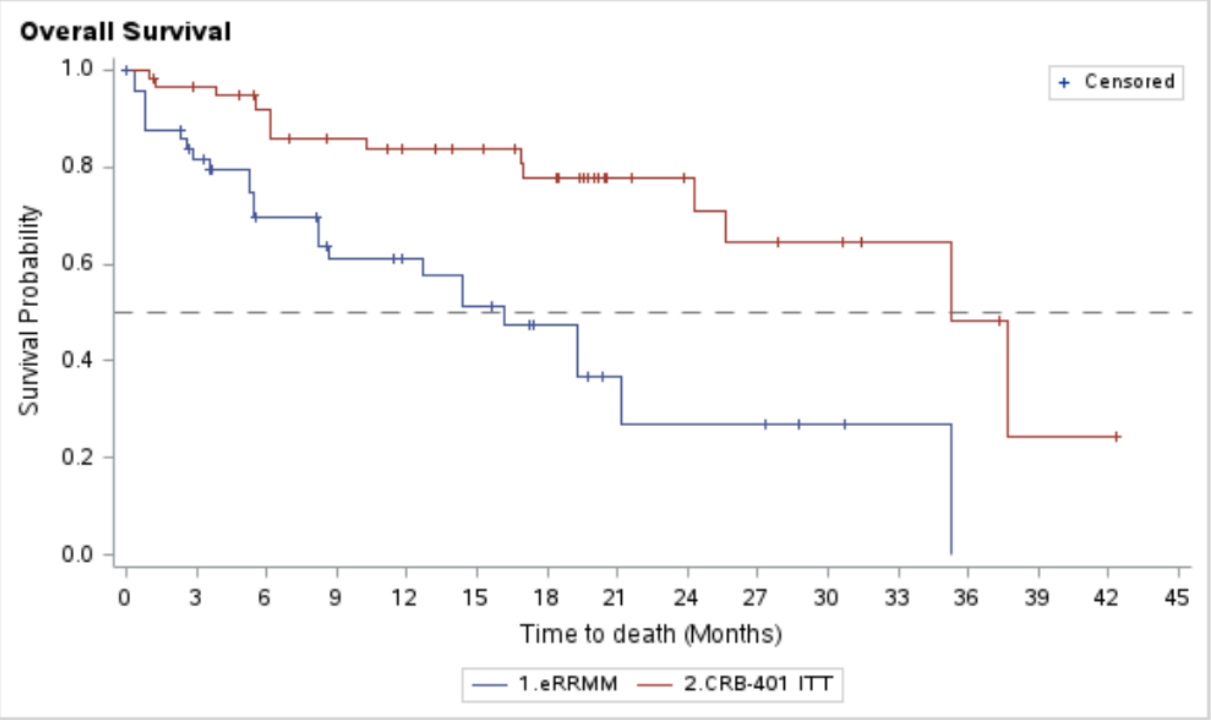


Abbildung 59: Kaplan-Meier Kurve für den **ITC nach CA089-007 (Leukapherese Analyse-Set (ITT)) der Studie CRB-401 vs. ERRMM Kohorte der Studie) für das Gesamtüberleben:** Ergebnisse der IPTW Analyse

Abkürzungen: ERRMM: Eligible RRMM; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; ITC: Indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator (in diesem Dossier vereinfachend als Indirect Treatment Comparison bezeichnet); ITT: Intention-to-Treat; RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom

Sensitivitätsanalysen: Univariates Cox-Proportional-Hazards-Modell (Naiver Vergleich), Multivariates Cox-Proportional-Hazards-Modell (mit Adjustierung für Confounder), Cox-Proportional-Hazards-Modelle nach Propensity Score Matching

Tabelle 4-135: Ergebnisse des **ITC nach CA089-007** für das **Gesamtüberleben**: Sensitivitätsanalysen

Ide-Cel			**PREAMBLE**			**Ide-Cel vs. PREAMBLE**	
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95% KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95% KI]**	**Hazard Ratio [95% KI]**	**p-Wert[a]**
Univariates Cox-Proportional-Hazards-Modell (Naiver Vergleich)							
KarMMa vs. PREAMBLE ERRMM Kohorte							
136	69 (50,7)	23,3 [20,2; 32,1]	43	19 (44,2)	19,3 [8,7; 35,3]	0,67 [0,39; 1,13]	0,1328

Ide-Cel			PREAMBLE			Ide-Cel vs. PREAMBLE	
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95% KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95% KI]**	**Hazard Ratio [95% KI]**	**p-Wert[a]**
CRB-401 vs. PREAMBLE ERRMM Kohorte							
42	12 (28,6)	35,3 [24,3; n. b.]	43	19 (44,2)	19,3 [8,7; 35,3]	0,37 [0,17; 0,78]	0,0094
Multivariates Cox-Proportional-Hazards-Modell (mit Adjustierung für Confounder)							
KarMMa vs. PREAMBLE ERRMM Kohorte							
126	64 (50,8)	23,0 [19,6; 32,1]	38	18 (47,4)	16,2 [8,3; 35,3]	0,35 [0,15; 0,81]	0,0139
CRB-401 vs. PREAMBLE ERRMM Kohorte							
42	12 (28,6)	35,3 [24,3; n. b.]	38	18 (47,4)	16,2 [8,3; 35,3]	0,24 [0,07; 0,80]	0,0207
Cox-Proportional-Hazards-Modelle nach Propensity Score Matching (1:1 Greedy Nearest Neighbor Matching)							
KarMMa vs. PREAMBLE ERRMM Kohorte							
15	9 (60,0)	21,8 [4,8; n. b.]	15	8 (53,3)	8,3 [3,6; n. b.]	0,37 [0,09; 1,52]	0,1677
CRB-401 vs. PREAMBLE ERRMM Kohorte							
14	2 (14,3)	n. e. [5,6; n. b.]	14	7 (50,0)	19,3 [5,3; n. b.]	0,23 [0,05; 1,20]	0,0819

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Leukapherese Analyse-Sets (ITT) der Studie KarMMa, Datenschnitt vom 21.12.2020, des Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie CRB-401, Datenschnitt vom 07.04.2020, und der ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE, Datenschnitt vom 16.09.2020.

a: p-Wert des Cox-Modells

Abkürzungen: ERRMM: Eligible RRMM; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITC: Indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator (in diesem Dossier vereinfachend als Indirect Treatment Comparison bezeichnet); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Patienten in der Analysepopulation; n: Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom; vs.: versus

Die Ergebnisse der durchgeführten Sensitivitätsanalysen stützen die Ergebnisse der Hauptanalyse des OS und zeigen konsistent ein reduziertes Sterberisiko mit Ide-Cel gegenüber konventionellen Therapieoptionen.

Im ITC nach CA089-007 zwischen dem Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie KarMMa und der ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE zeigte die Analyse des OS, basierend auf der Sensitivitätsanalyse mit univariatem Cox-Proportional-Hazards-Modell, ein HR von 0,67 (95 %-KI: [0,39; 1,13]; p=0,1328) und somit einen Trend für ein verbessertes Gesamtüberleben zugunsten von Ide-Cel. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Im ITC des Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie CRB-401 gegenüber der ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE zeigte die Analyse des OS, basierend auf dem der Sensitivitätsanalyse mit univariatem Cox-Proportional-Hazards-Modell, ein HR von 0,37 (95 %-KI: [0,17; 0,78]; p=0,0094) und damit einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Ide-Cel im Vergleich

zu konventionellen Therapieoptionen in der Studie PREAMBLE. Unter Berücksichtigung dieser Analysen zeigte sich somit eine signifikante Reduktion des Sterberisikos um 63 % mit Ide-Cel gegenüber konventionellen Therapieoptionen.

Im ITC nach CA089-007 zwischen dem Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie KarMMa und der ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE zeigte die Analyse des OS, basierend auf der Sensitivitätsanalyse mit multivariatem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Adjustierung für Confounder, ein HR von 0,35 (95 %-KI: [0,15; 0,81]; p=0,0139) und damit einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil mit Ide-Cel im Vergleich zur konventionellen Therapieoption. Im ITC des Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie CRB-401 gegenüber der ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE zeigte die Analyse des OS, basierend auf der Sensitvitätsanalysen mit multivariatem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Adjustierung für Confounder, ein HR von 0,24 (95 %-KI: [0,07; 0,80]; p=0,0207) und damit ebenfalls einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil mit Ide-Cel im Vergleich zu konventionellen Therapieoptionen der Studie PREAMBLE. Unter Berücksichtigung beider Analysen zeigte sich somit eine signifikante Reduktion des Sterberisikos von 65 % bis 76 % von Ide-Cel gegenüber konventionellen Therapieoptionen.

Im ITC des Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie KarMMa gegenüber der ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE zeigte die Sensitivitätsanalyse des OS nach Propensity Score Matching ein HR von 0,37 (95 %-KI: [0,09; 1,52]; p=0,1677). Im ITC Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie CRB-401 gegenüber der ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE zeigte die Sensitivitätsanalyse des OS nach Propensity Score Matching ein HR von 0,23 (95 %-KI: [0,05; 1,20]; p=0,0819).

Während der Median des OS zum Zeitpunkt der jeweiligen Datenschnitte in den beiden Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 über die Sensitivitätsanalysen hinweg zwischen 21,8 und 35,3 Monaten lag bzw. noch nicht erreicht war, lag das mediane OS für die konventionellen Therapieoptionen in den Sensitivitätsanalyse zwischen 8,3 und 19,3 Monaten.

Die Kaplan-Meier Kurven der Sensitivitätsanalysen für das OS für den ITC nach CA089-007 sind in Anhang 4-G dargestellt.

ITC Ide-Cel vs. ERRMM Kohorte aus der Studie MM-007

Hauptanalyse: Propensity Score Methodik (Stabilized IPTW)

Tabelle 4-136: Ergebnisse des **ITC Ide-Cel vs. ERRMM Kohorte aus MM-007** für das **Gesamtüberleben**: Ergebnisse der IPTW Analyse

Ide-Cel			Konventionelle Therapieoption MM-007 ERRMM Kohorte			Ide-Cel vs. Konventionelle Therapieoption (MM-007 ERRMM Kohorte)	
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95% KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95% KI]**	**Hazard Ratio [95% KI]**	**p-Wert[a]**
KarMMa vs. MM-007 ERRMM Kohorte							
136	40 (29,41)	n. b. [17,94; n. b.]	41	19 (46,34)	13,17 [6,08; 15,08]	0,36 [0,19; 0,68]	0,0017
CRB-401 vs. MM-007 ERRMM Kohorte							
38	7 (18,42)	n. b. [16,99; n. b.]	41	19 (46,34)	13,17 [6,05; 15,08]	0,18 [0,07; 0,43]	0,0002

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Leukapherese Analyse-Sets (ITT) der Studie KarMMa, primärer Datenschnitt vom 16.10.2019, des Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie CRB-401, primärer Datenschnitt vom 22.07.2019, und der Sensitivitätspopulation der Studie MM-007 (ERRMM Kohorte)

a: p-Wert des Cox-Modells

Abkürzungen: ERRMM: Eligible RRMM; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; ITC: Indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator (in diesem Dossier vereinfachend als Indirect Treatment Comparison bezeichnet); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Patienten mit Ereignis; n. b.:nicht berechenbar; RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom; vs.: versus

Im ITC des Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie KarMMa gegenüber der ERRMM Kohorte der Studie MM-007, basierend auf der Hauptanalyse mittels IPTW, zeigte sich für den Endpunkt OS ein HR von 0,36 (95 %-KI: [0,19; 0,68]; p=0,0017) und damit ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Ide-Cel im Vergleich zur konventionellen Therapie.

Im ITC des Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie CRB-401 gegenüber der ERRMM Kohorte der Studie MM-007, basierend auf der Hauptanalyse mittels IPTW, zeigte sich für den Endpunkt OS ein HR von 0,18 (95 %-KI: [0,07; 0,43]; p= 0,0002) und damit ebenfalls ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Ide-Cel im Vergleich zur konventionellen Therapie.

Für die IPTW Analysen zeigte sich somit eine konsistent signifikante Risikoreduktion um 64 % bis 82 % mit Ide-Cel gegenüber der konventionellen Therapie aus der Studie MM-007.

Während der Median des OS zum Zeitpunkt der jeweiligen Datenschnitte in den beiden Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 in der Hauptanalyse nicht berechenbar war, lag das mediane OS für die konventionellen Therapieoptionen bei 13,2 Monaten.

Die Kaplan-Meier Kurven für das OS für den ITC Ide-Cel gegenüber der ERRMM Kohorte der Studie MM-007 basierend auf IPTW sind nachfolgend dargestellt.

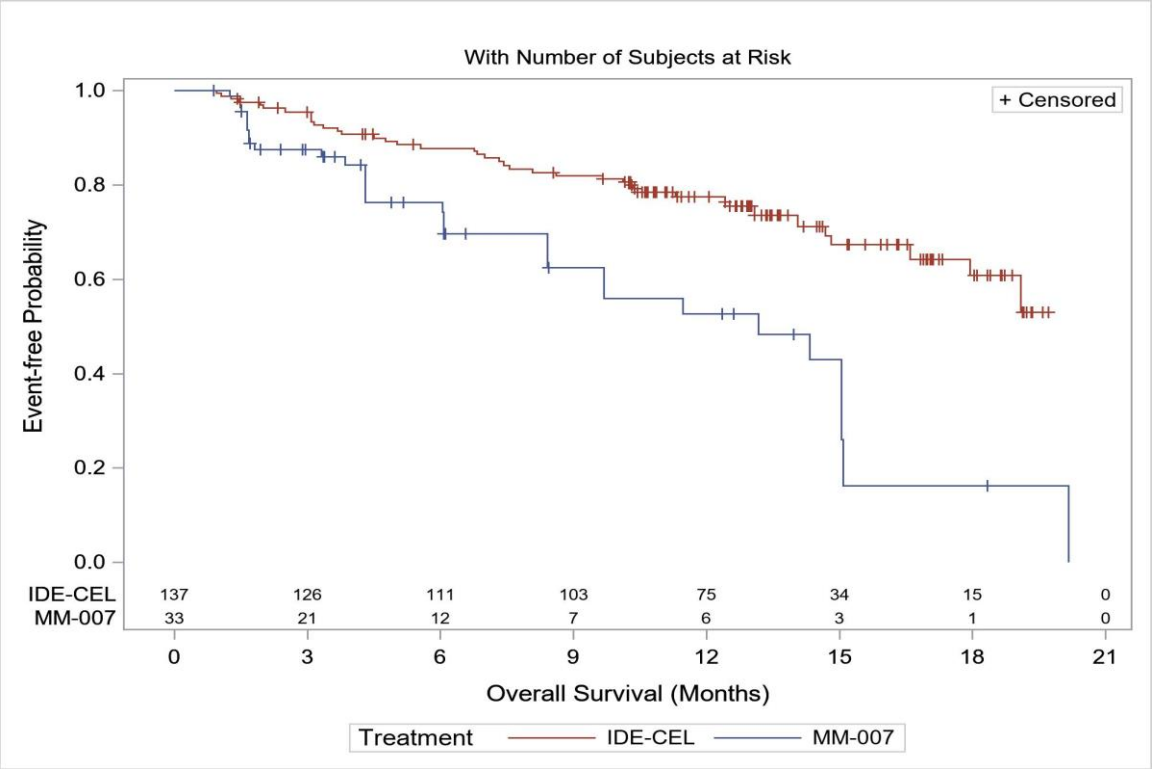


Abbildung 60: Kaplan-Meier Kurve für den **ITC Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie KarMMa vs. ERRMM Kohorte der Studie MM-007** für das **Gesamtüberleben**: Ergebnisse der IPTW Analyse

Abkürzungen: ERRMM: Eligible RRMM; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; ITC: Indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator (in diesem Dossier vereinfachend als Indirect Treatment Comparison bezeichnet); RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom

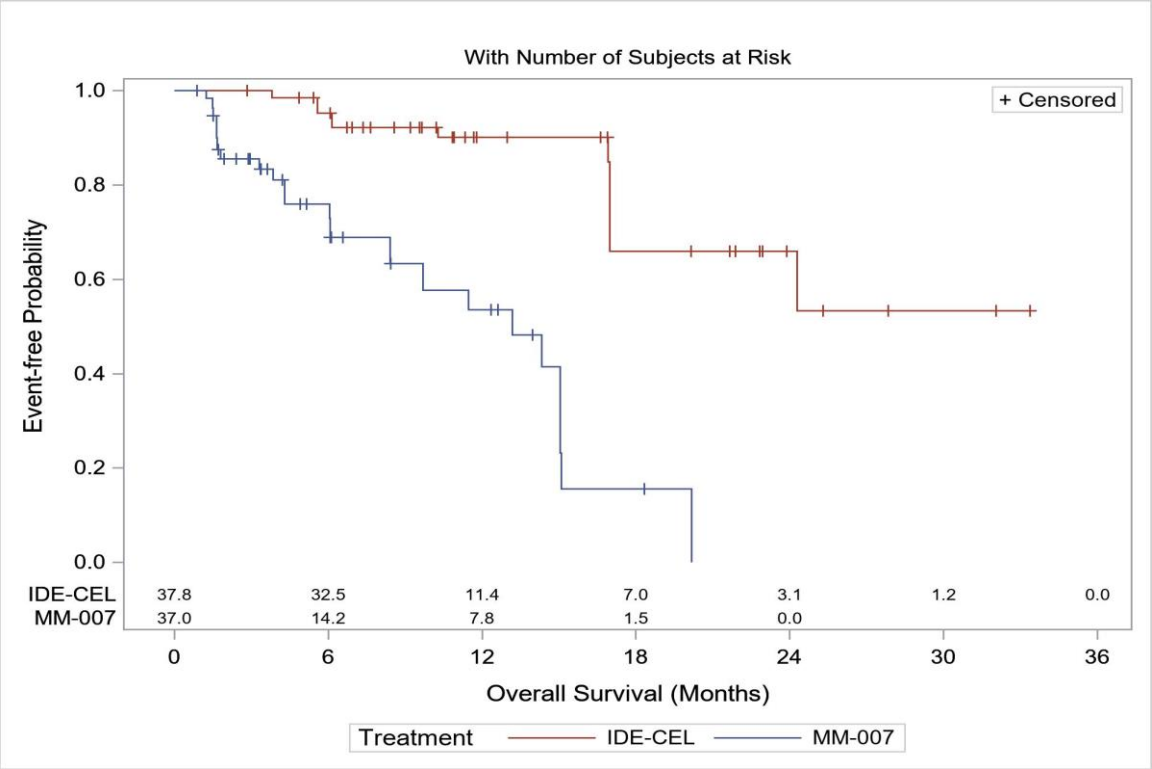


Abbildung 61: Kaplan-Meier Kurve für den **ITC des Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie CRB-401 vs. ERRMM Kohorte der Studie MM-007 für das Gesamtüberleben:** Ergebnisse der IPTW Analyse

Abkürzungen: ERRMM: Eligible RRMM; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; ITC: Indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator (in diesem Dossier vereinfachend als Indirect Treatment Comparison bezeichnet); RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom

Sensitvitätsanalysen: Univariates Proportional-Hazards-Cox-Modell (Naiver Vergleich), Multivariates Cox-Proportional-Hazards-Modell (mit Adjustierung für Confounder) und Cox-Proportional-Hazards-Modelle nach Propensity Score Matching

Tabelle 4-137: Ergebnisse des **ITC Ide-Cel vs. ERRMM Kohorte der Studie MM-007** für das **Gesamtüberleben**: Sensitivitätsanalysen

Ide-Cel			**Konventionelle Therapieoption MM-007 ERRMM Kohorte**			**Ide-Cel vs. MM-007**	
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95% KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95% KI]**	**Hazard Ratio [95% KI]**	**p-Wert[a]**
Univariates Proportional-Hazards-Cox-Modell (Naiver Vergleich)							
KarMMa vs. ERRMM Kohorte der MM-007							
136	40 (29,41)	n. b. [17,94; n. b.]	41	19 (46,34)	11,47 [6,08; 15,05]	0,36 [0,20; 0,63]	0,0004
CRB-401 vs. ERRMM Kohorte der MM-007							
38	7 (18,42)	n.b . [16,99; n. b.]	41	19 (46,34)	11,47 [6,08; 15,05]	0,14 [0,05; 0,36]	<0,0001
Multivariates Cox-Proportional-Hazards-Modell (mit Adjustierung für Confounder)							
KarMMa vs. ERRMM Kohorte der MM-007							
136	40 (29,41)	n. b. [17,94; n. b.]	41	19 (46,34)	11,47 [6,08; 15,05]	0,29 [0,15; 0,56]	0,0002
CRB-401 vs. ERRMM Kohorte der MM-007							
38	7 (18,42)	n. b. [16,99; n. b.]	41	19 (46,34)	11,47 [6,08; 15,05]	0,15 [0,05; 0,51]	0,0020
Cox-Proportional-Hazards-Modelle nach Propensity Score Matching							
KarMMa vs. ERRMM Kohorte der MM-007							
85	25 (29,41)	19,09 [14,82; n. b.]	38	18 (47,37)	13,17 [6,08; 15,08]	0,42 [0,22; 0,80]	0,0079
CRB-401 vs. ERRMM Kohorte der MM-007							
29	5 (17,24)	n. b. [16,99; n. b.]	35	16 (45,71)	15,05 [n. b.; n. b.]	0,15 [0,05; 0,46]	0,0011

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Leukapherese Analyse-Sets (ITT) der Studie KarMMa, primärer Datenschnitt vom 16.10.2019, des Leukapherese Analyse-Sets (ITT) der Studie CRB-401, primärer Datenschnitt vom 22.07.2019, und der Sensitivitätspopulation der Studie MM-007.

a: p-Wert des Cox-Modells

Abkürzungen: ERRMM: Eligible RRMM; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITC: Indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator (in diesem Dossier vereinfachend als Indirect Treatment Comparison bezeichnet); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom; vs.: versus

Die Ergebnisse der durchgeführten Sensitivitätsanalysen stützen die Ergebnisse der Hauptanalyse des OS und zeigen konsistent ein statistische signifikant reduziertes Sterberisiko mit Ide-Cel gegenüber konventionellen Therapieoptionen aus der Studie MM-007

Im ITC des Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie KarMMa gegenüber der ERRMM Kohorte der Studie MM-007 zeigte für den Endpunkt OS, basierend auf der Sensitivitätsanalyse mittels univariatem Cox-Proportional-Hazards-Modell, ein HR von 0,36 (95 %-KI: [0,20; 0,63]; p=0,0004) und damit ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Ide-Cel im Vergleich zur konventionellen Therapieoption. Im ITC des Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie CRB-401 gegenüber der ERRMM Kohorte der Studie MM-007 zeigte für den Endpunkt OS, basierend auf der Sensitivitätsanalyse mittels univariatem Cox-Proportional-Hazards-Modell, ein HR von 0,14 (95 %-KI: [0,05; 0,36]; p<0,0001) und damit ebenfalls ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Ide-Cel im Vergleich zur konventionellen Therapieoption. Für die beiden explorativen Analysen zeigte sich somit eine signifikante Reduktion des Sterberisikos um 64 % bis 86 % mit Ide-Cel gegenüber der konventionellen Therapieoption.

Im ITC des Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie KarMMa gegenüber der ERRMM Kohorte der Studie MM-007 zeigte sich für den Endpunkt OS, basierend auf der Sensitivitätsanalyse mittels multivariatem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Adjustierung für Kovariaten, ein HR von 0,29 (95 %-KI: [0,15; 0,56]; p=0,0002) und damit einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Ide-Cel im Vergleich zur konventionellen Therapieoption. Im ITC des Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie CRB-401 gegenüber der ERRMM Kohorte der Studie MM-007 zeigte sich für den Endpunkt OS, basierend auf der Sensitivitätsanalyse mittels multivariatem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Adjustierung für Kovariaten, ein HR von 0,15 (95 %-KI: [0,05; 0,51]; p= 0,0020) und damit ebenfalls ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Ide-Cel im Vergleich zur konventionellen Therapieoption. Für die beiden Analysen zeigte sich somit eine signifikante Reduktion des Sterberisikos um 71 % bis 85 % mit Ide-Cel gegenüber der konventionellen Therapieoption.

Im ITC des Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie KarMMa gegenüber der ERRMM Kohorte der Studie MM-007 zeigte sich für den Endpunkt OS, basierend auf der Sensitivitätsanalyse mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell nach Propensity Score Matching, ein HR von 0,42 (95 %-KI: [0,22; 0,80]; p=0,0079) und damit ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Ide-Cel im Vergleich zur konventionellen Therapieoption. Im ITC des Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie CRB-401 gegenüber der ERRMM Kohorte der Studie MM-007 zeigte sich für den Endpunkt OS, basierend auf der Sensitivitätsanalyse mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell nach Propensity Score Matching, ein HR von 0,15 (95 %-KI: [0,05; 0,46; p=0,0011) und damit ebenfalls ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Ide-Cel im Vergleich zur konventionellen Therapieoption. Unter Berücksichtigung beider Analysen zeigte sich somit eine signifikante Reduktion des Sterberisikos um 58 % bis 85 % mit Ide-Cel gegenüber der konventionellen Therapieoption.

Während der Median des OS zum Zeitpunkt der jeweiligen Datenschnitte in den beiden Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 über die Sensitivitätsanalysen hinweg nicht berechenbar war

oder bei 19,1 Monaten lag, lag das mediane OS für die konventionellen Therapieoptionen in den Sensitvitätsanalysen zwischen 11,5 und 15,1 Monaten.

Die Kaplan-Meier Kurven für das OS für den ITC von Ide-Cel gegenüber der ERRMM Kohorte der Studie MM-007 sind in Anhang 4-G dargestellt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studien KarMMa, CRB-401 und MM-007 wurden primär in westlichen Industrieländern durchgeführt, in denen der medizinische Versorgungsstandard mit dem in Deutschland vergleichbar ist. Es gibt zudem keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland. Die Datensammlung der Studien NDS-MM-003 und PREAMBLE schloss u. a. Zentren in Deutschland ein. Zudem wurden für die Identifikation und Bewertung der Confounder eine SLR durchgeführt und anschließend deutsche Experten einbezogen, um die Analysen nach Confoundern zu adjustieren, die für den deutschen Versorgungskontext relevant sind. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der ITCs auch unter Berücksichtigung der demographischen Daten und der Charakteristika der eingeschlossenen Patienten grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.4.3.2 Symptomatik – indirekte Vergleiche aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-138: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention
Einzelstudie		
1	KarMMa	Ide-Cel
ITC		
1	CA089-007	Ide-Cel vs. Konventionelle Therapieoption
Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel, ITC: Indirect Treatment Comparison (in diesem Dossier vereinfachend für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator genutzt)		

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 4-139: Operationalisierung der Symptomatik – indirekte Vergleiche aus weiteren Untersuchungen

ITC	Operationalisierung
CA089-007 (Ide-Cel vs. ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE)	Analysepopulation: Für den ITC nach CA089-007 wurde die Symptomatik in der ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE ausgewertet. In der Studie KarMMa wurden die Symptomatik in der PRO Analysepopulation ausgewertet. In beiden Studien wurde die Symptomatik anhand der Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 untersucht. Die für den ITC untersuchten Skalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 umfassen: EORTC QLQ-C30 Fatigue Schmerz Übelkeit und Erbrechen Dyspnoe Schlaflosigkeit Appetitlosigkeit Obstipation Diarrhö EORTC QLQ-MY20 Krankheitssymptome Nebenwirkungen Analyse: Aufgrund der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte wurde im ersten Schritt die Datenverfügbarkeit (nachfolgend als Rücklaufquoten bezeichnet) der ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE geprüft. Gemäß Präspezifizierung im SAP wurden vergleichende Analysen nur durchgeführt, wenn die Rücklaufquoten bei mindestens 50 % lagen. Da die Rücklaufquoten der Studie PREAMBLE unter 50 % lagen und somit ein indirekter Vergleich keine potenziell unverzerrte und valide Beurteilung der Analyseergebnisse zulässt, erfolgte eine Darstellung von longitudinalen Daten zur Symptomatik anhand der mittleren Scorewerte ab Baseline (N, Mittelwert, SD, Median, Min, Max) mit grafischer Darstellung in Anhang 4-G über die Erhebungszeiträume hinweg. Erhebungszeitpunkte: Der Baseline-Zeitraum für die Studie PREAMBLE wurde als einmonatiger Zeitraum vor, aber nicht einschließlich des Indexdatums, definiert. Die Nachbeobachtungszeiträume wurden an denen der Studie KarMMa ausgerichtet. Für die PRO Analysepopulation der Studie KarMMa war das Indexdatum definiert als der Zeitraum 72 Stunden vor der LDC oder am Tag der LDC. Für die PREAMBLE ERRMM Kohorte war das Indexdatum definiert als das Datum des Beginns der nachfolgenden Myelom-Therapie für Patienten nach Erfüllung der Einschlusskriterien für die ERRMM Kohorte. Datenschnitt: Für die Studie KarMMa wurde der Datenschnitt vom 21.12.2020 und für die Studie PREAMBLE vom 16.09.2020 herangezogen.

ITC	Operationalisierung
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; ERRMM: Eligible RRMM; ITC: Indirect Treatment Comparison (in diesem Dossier vereinfachend für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator genutzt); ITT: Intention-to-Treat; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; PRO: Patient-Reported Outcome; SAP: Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan); RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)	

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 4-140: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik in weiteren Untersuchungen für indirekte Vergleiche

ITC	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA089-007	- [a]					

a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen. Aus diesem Grund wird auf eine Bewertung endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte verzichtet.

Abkürzungen: ITC: Indirect Treatment Comparison (in diesem Dossier vereinfachend für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator genutzt); ITT: Intention-to-Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem ITC nach CA089-007 für den Endpunkt Symptomatik handelt es sich um den Vergleich der klinischen Studie KarMMa und der nicht-randomisierten Studie PREAMBLE. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studien nicht angezeigt.

Die Datenverfügbarkeit, nachfolgend als Rücklaufquoten bezeichnet, für die Studie PREAMBLE ist in Tabelle 4-141 dargestellt. Neben den Rücklaufquoten bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten der ERRMM Kohorte (N = 43), werden die Rücklaufquoten für die zum jeweiligen Erfassungszeitpunkt in der Studie befindlichen Patienten der ERRMM Kohorte dargestellt (siehe Tabelle 4-141). Ein Patient wurde als konform zu einem Auswertungszeitpunkt gewertet, wenn für den Patienten mindestens eine Auswertung vorlag.

Die Rücklaufquoten wurden separat für jedes Instrument für alle zu Baseline geplanten Auswertungszeitpunkte berechnet. Die Rücklaufquoten für die Studie KarMMa können Tabelle 4-72 entnommen werden.

Tabelle 4-141: Rücklaufquoten für die ERRMM Kohorte und für die zum jeweiligen Erfassungszeitpunkt in der Studie befindlichen Patienten der ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20

Rücklaufquoten für die ERRMM Kohorte			**Rücklaufquoten für die zum jeweiligen Erfassungszeitpunkt in der Studie befindlichen Patienten der ERRMM Kohorte**		
Zeitpunkt	**EORTC QLQ-C30 Anzahl erhaltender Fragebögen n (%)**	**EORTC QLQ-MY20 Anzahl erhaltender Fragebögen n (%)**	**Zeitpunkt**	**EORTC QLQ-C30 Anzahl erhaltender Fragebögen n (%)**	**EORTC QLQ-MY20 Anzahl erhaltender Fragebögen n (%)**
Gesamt (N = 43)	28 (65,1)	29 (67,4)	Gesamt (N = 43)	28 (65,1)	29 (67,4)
Baseline (N = 43)	4 (9,3)	5 (11,6)	Baseline (N = 43)	4 (9,3)	5 (11,6)
Indexzeitpunkt (N = 43)	3 (7,0)	3 (7,0)	Indexzeitpunkt (N = 43)	3 (7,0)	3 (7,0)
Monat 1 (N = 43)	7 (16,3)	7 (16,3)	Monat 1 (N = 42)	7 (16,7)	7 (16,7)
Monat 2 (N = 43)	6 (14,0)	6 (14,0)	Monat 2 (N = 39)	6 (15,4)	6 (15,4)
Monat 3 (N = 43)	2 (4,7)	2 (4,7)	Monat 3 (N = 39)	2 (5,1)	2 (5,1)
Monat 4 (N = 43)	4 (9,3)	4 (9,3)	Monat 4 (N = 33)	4 (12,1)	4 (12,1)
Monat 5 (N = 43)	3 (7,0)	3 (7,0)	Monat 5 (N = 28)	3 (10,7)	3 (10,7)
Monat 6 (N = 43)	0	0	Monat 6 (N = 28)	0	0
Monat 9 (N = 43)	8 (18,6)	8 (18,6)	Monat 9 (N = 24)	8 (33,3)	8 (33,3)
Monat 12 (N = 43)	7 (16,3)	8 (18,6)	Monat 12 (N = 19)	7 (36,8)	8 (42,1)
Monat 15 (N = 43)	3 (7,0)	3 (7,0)	Monat 15 (N = 16)	3 (18,8)	3 (10,7)

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; ERRMM: Eligible RRMM; N: Anzahl Patienten; RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom

Die Rücklaufquoten für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 waren in der Studie PREAMBLE über den gesamten zeitlichen Verlauf niedrig. Insgesamt waren beim Fragebogen EORTC QLQ-C30 28 Patienten, entsprechend 65,1 % Patienten der ERRMM Kohorte, und beim Fragenbogen EORTC QLQ-MY20 29 Patienten, entsprechend 67,4 %, der ERRMM Kohorte, auswertbar. Gemäß Präspezifizierung im SAP wurden vergleichende Analysen nur durchgeführt, wenn die Rücklaufquoten der Fragebögen bei mindestens 50 % lagen. Da die Rücklaufquoten in der Studie PREAMBLE nach Indexdatum und auch im späteren Verlauf unter 50 % blieben, und somit ein indirekter Vergleich keine potenziell unverzerrte und valide Beurteilung der Analyseergebnisse zulässt, erfolgte eine Darstellung von longitudinalen Daten.

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

Die Verlaufskurven der mittleren Scorewerte der verschiedenen Erfassungszeitpunkte sind nachfolgend für alle Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 für den ITC nach CA089-007 in Abbildung 62 bis Abbildung 70 dargestellt. Für Ide-Cel waren die mittleren Scorewerte für die Symptomskalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhö, Krankheitssymptome sowie Nebenwirkungen über den zeitlichen Verlauf überwiegend stabil, d. h. ohne größere Veränderung, jedoch mit positiver Tendenz gegenüber Baseline. Für die Symptomskalen Fatigue, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Krankheitssymptome und Nebenwirkungen zeigte die PRO Analysepopulation der Studie KarMMa über den gesamten zeitlichen Verlauf niedrigere Scorewerte im Vergleich zur ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE, was auf eine klinisch relevante Verbesserung der Symptomatik mit Ide-Cel im Vergleich zu konventionellen Therapien hindeutet. Die mittleren Scorewerte für die ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE schwanken insbesondere für die Symptomskalen Fatigue, Dyspnoe; Appetitlosigkeit und Diarrhö. Für die Symptomskalen Schmerz, Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit, Obstipation, Krankheitssymptome und Nebenwirkungen zeigen die Scorewerte weitestgehend eine Stabilisierung der Symptomskalen über die Zeit. Da jedoch nur für wenige Patienten Auswertungen zu den verschiedenen Erfassungszeitpunkten vorhanden sind, sind die Ergebnisse für die ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE nur eingeschränkt interpretierbar.

Die Ergebnisse der Scorewerte über den zeitlichen Verlauf für alle Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 für den ITC nach CA089-007 sind in tabellarischer Form im Anhang 4-G dargestellt.

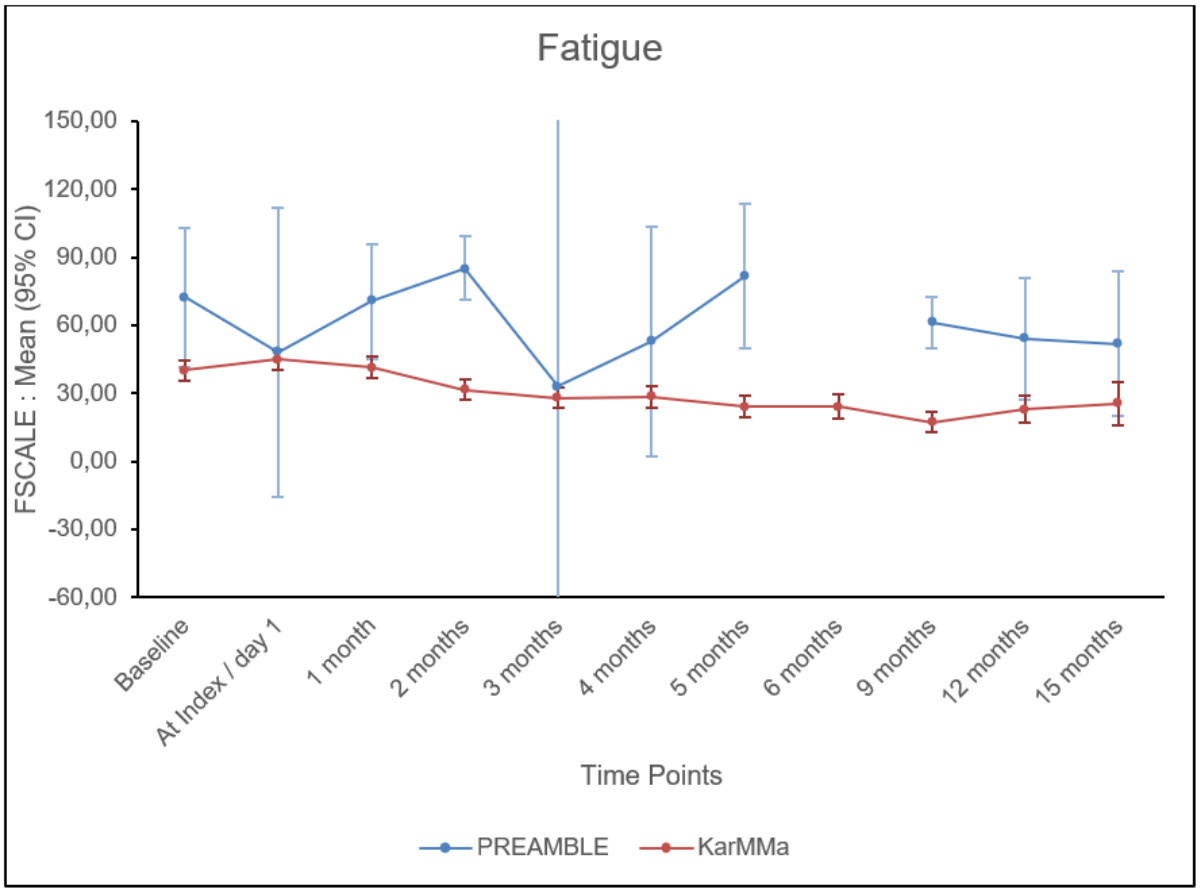


Abbildung 62: Verlaufskurve der mittleren Scores über den zeitlichen Verlauf der **Symptomskala Fatigue des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für den **ITC nach CA089-007**

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; ITC: Indirect Treatment Comparison (im Dossier vereinfachend für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator genutzt)

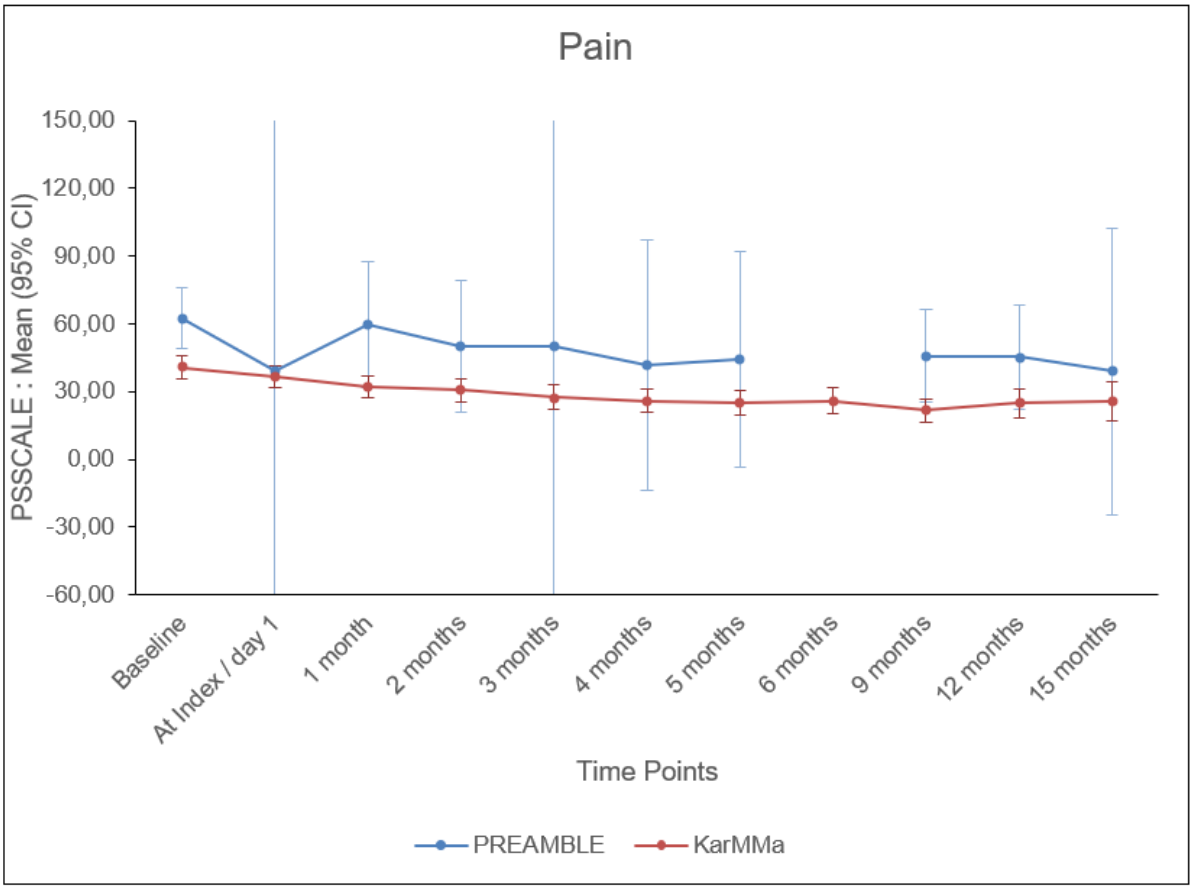


Abbildung 63: Verlaufskurve der mittleren Scorewerte über den zeitlichen Verlauf der **Symptomskala Schmerz des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für den **ITC nach CA089-007**

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; ITC: Indirect Treatment Comparison (im Dossier vereinfachend für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator genutzt)

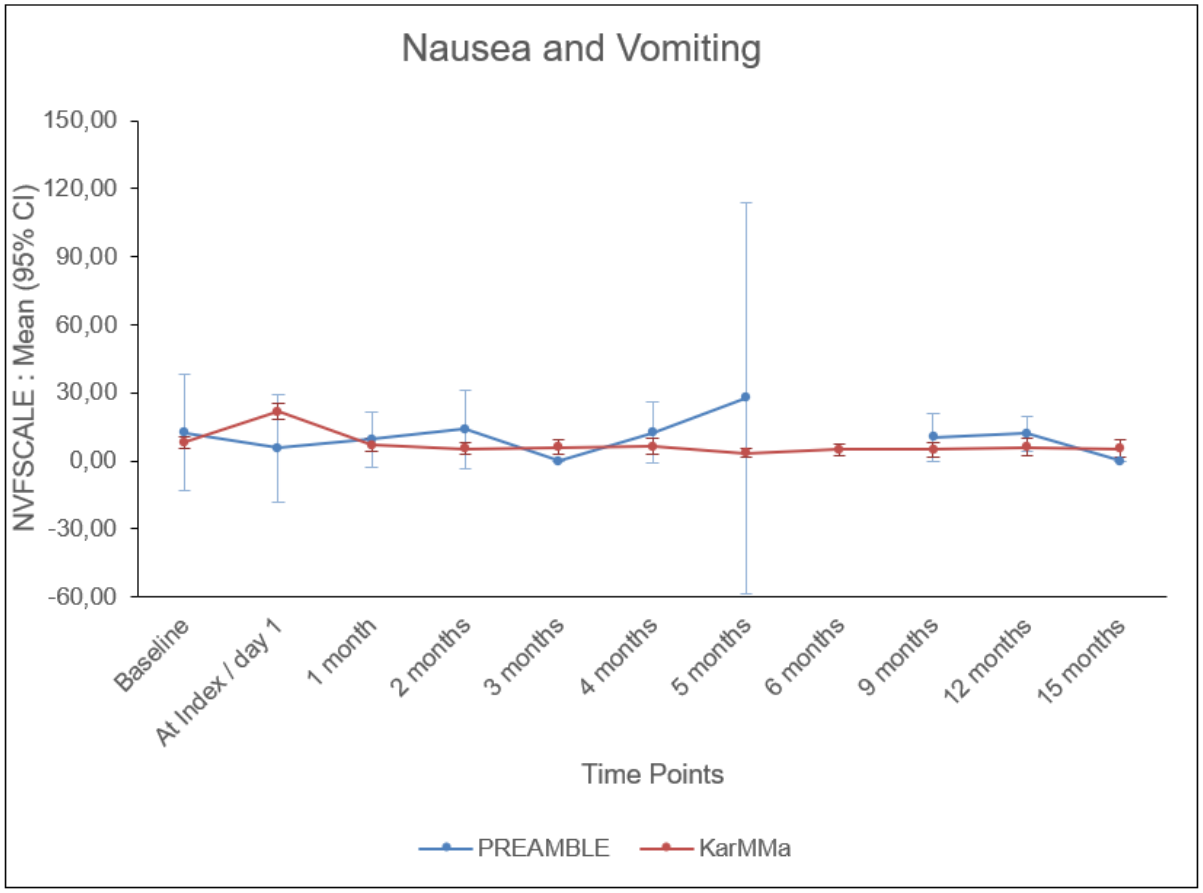


Abbildung 64: Verlaufskurve der mittleren Scorewerte über den zeitlichen Verlauf der **Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für den **ITC nach CA089-007**

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; ITC: Indirect Treatment Comparison (im Dossier vereinfachend für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator genutzt)

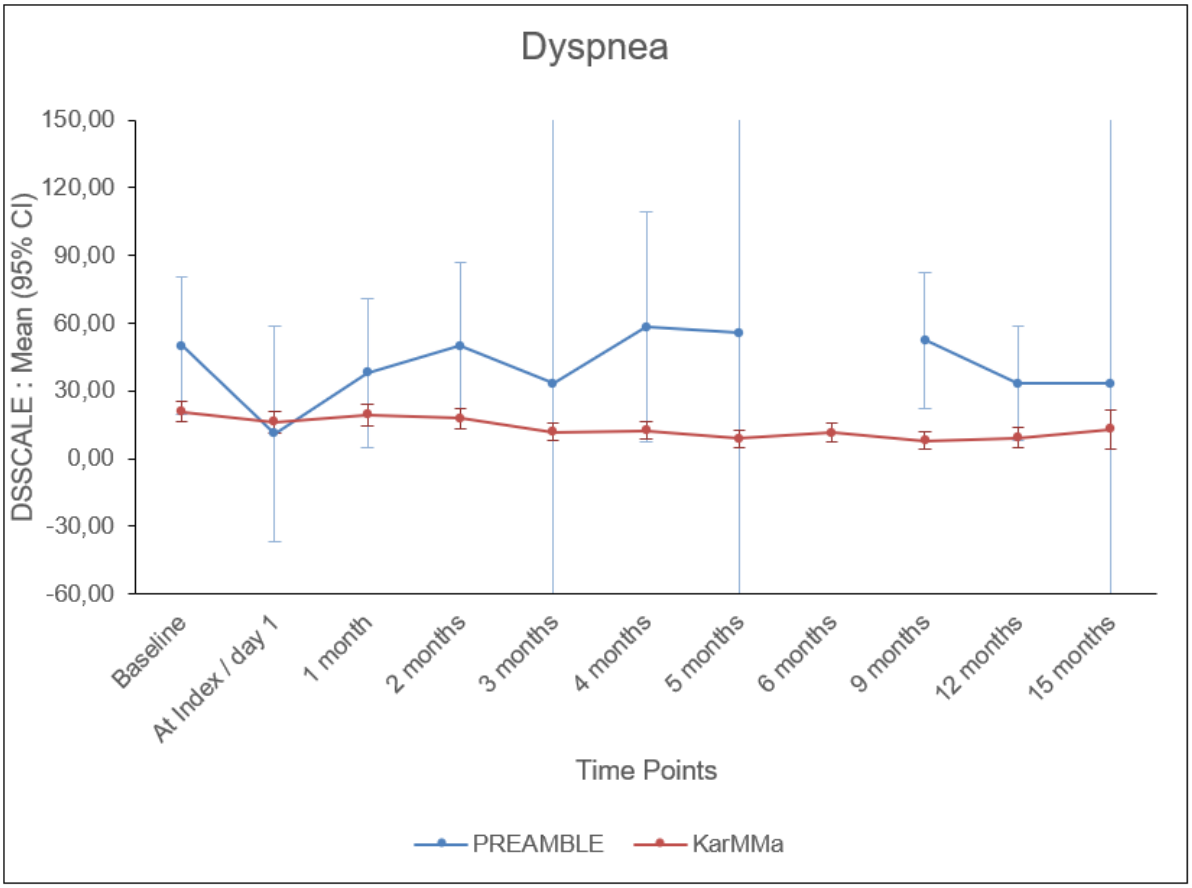


Abbildung 65: Verlaufskurve der mittleren Scorewerte über den zeitlichen Verlauf der **Symptomskala Dyspnoe des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für den **ITC nach CA089-007**

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; ITC: Indirect Treatment Comparison (im Dossier vereinfachend für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator genutzt)

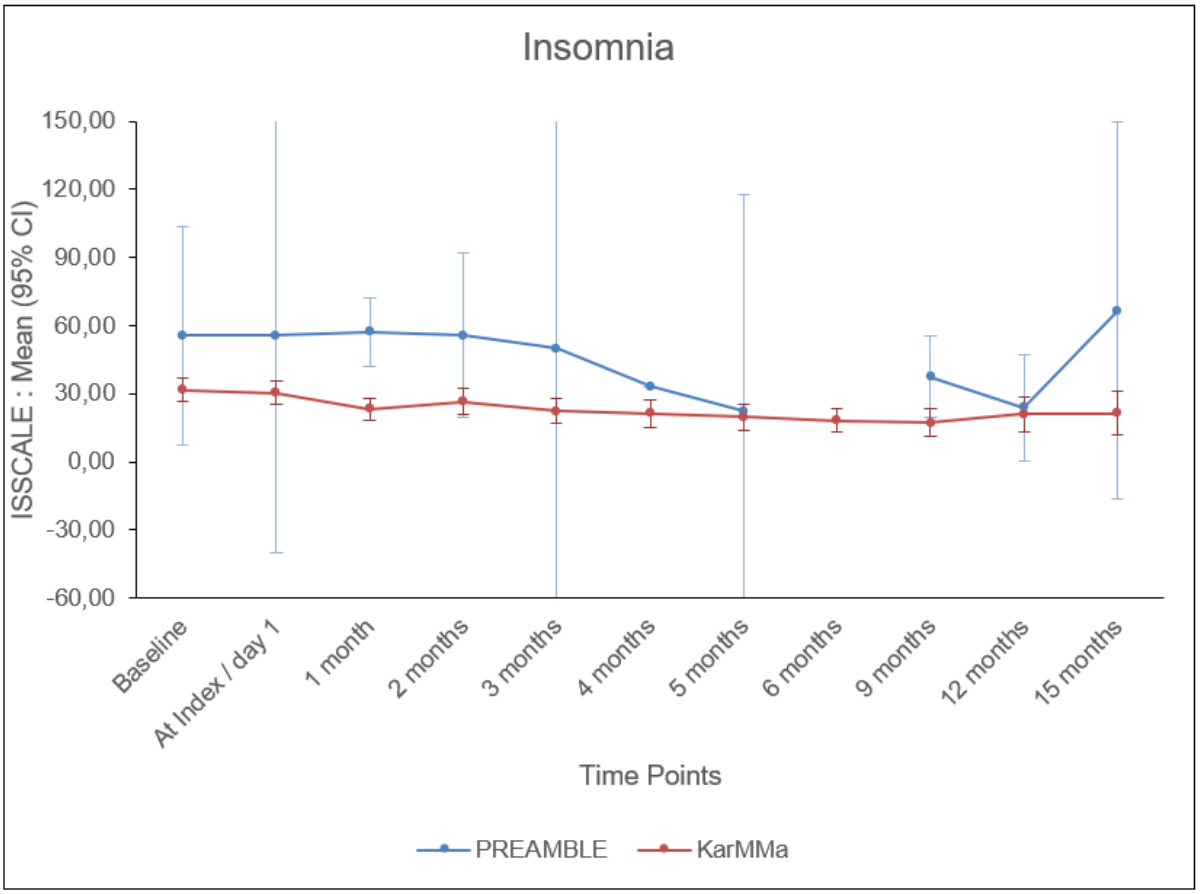


Abbildung 66: Verlaufskurve der mittleren Scorewerte über den zeitlichen Verlauf der **Symptomskala Schlaflosigkeit des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für den **ITC nach CA089-007**

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; ITC: Indirect Treatment Comparison (im Dossier vereinfachend für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator genutzt)

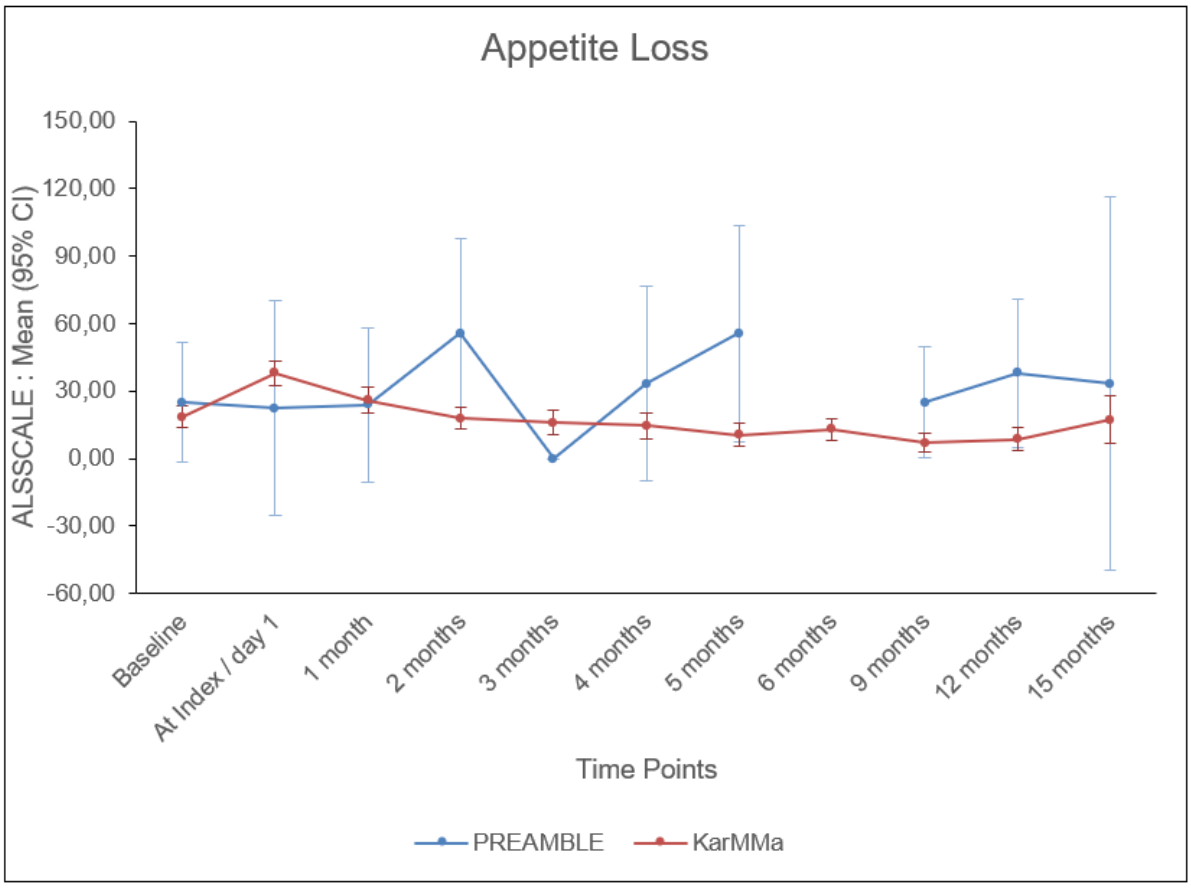


Abbildung 67: Verlaufskurve der mittleren Scorewerte über den zeitlichen Verlauf der **Symptomskala Appetitlosigkeit des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für den **ITC nach CA089-007**

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; ITC: Indirect Treatment Comparison (im Dossier vereinfachend für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator genutzt)

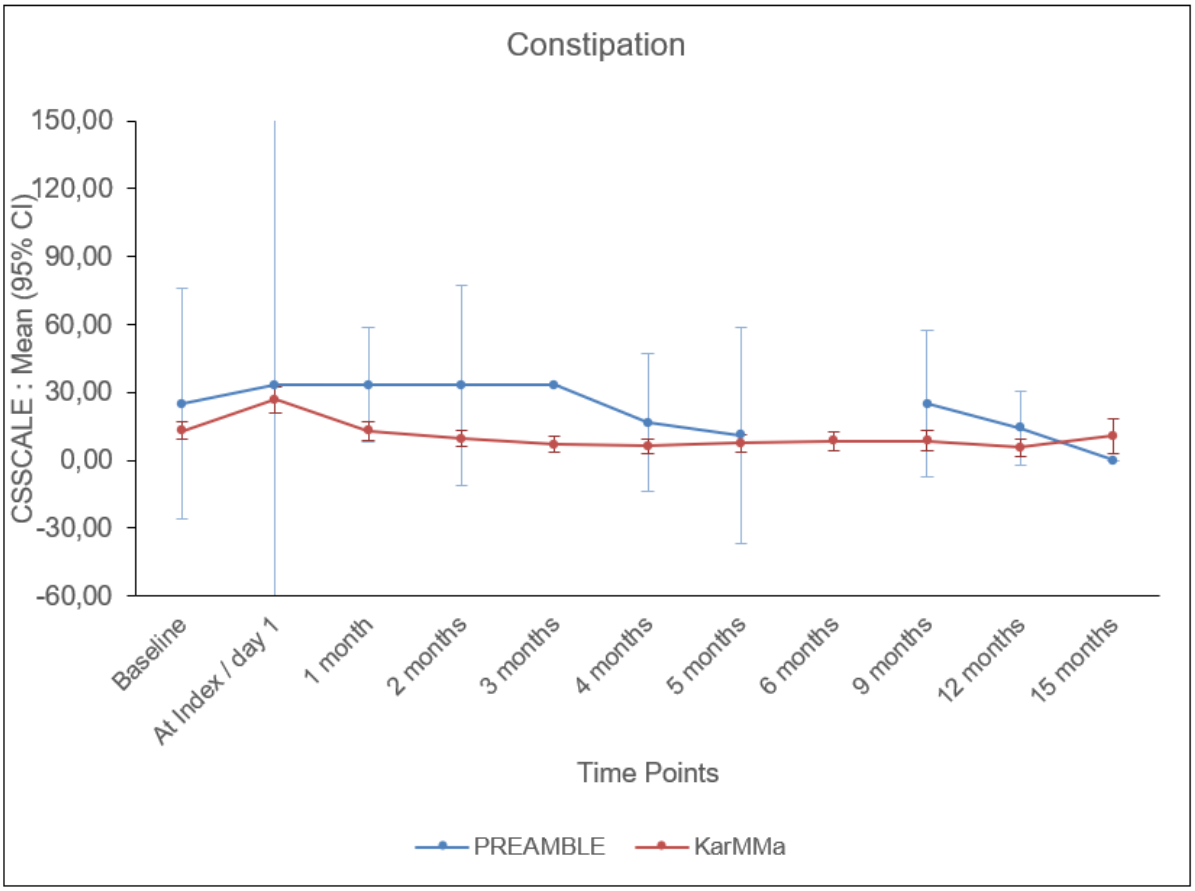


Abbildung 68: Verlaufskurve der mittleren Scorewerte über den zeitlichen Verlauf der **Symptomskala Obstipation des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für den **ITC nach CA089-007**

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; ITC: Indirect Treatment Comparison (im Dossier vereinfachend für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator genutzt)

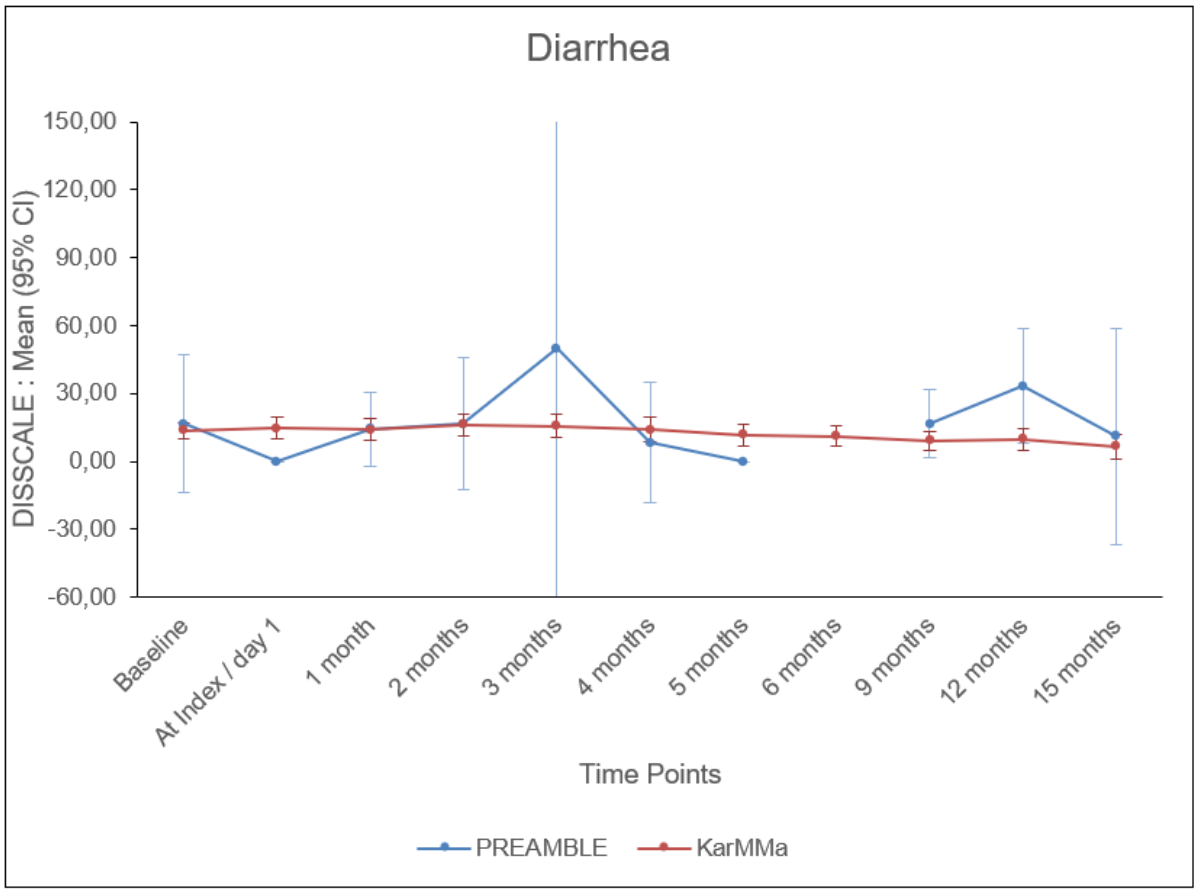


Abbildung 69: Verlaufskurve der mittleren Scorewerte über den zeitlichen Verlauf der **Symptomskala Diarrhö des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für den **ITC nach CA089-007**

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; ITC: Indirect Treatment Comparison (im Dossier vereinfachend für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator genutzt)

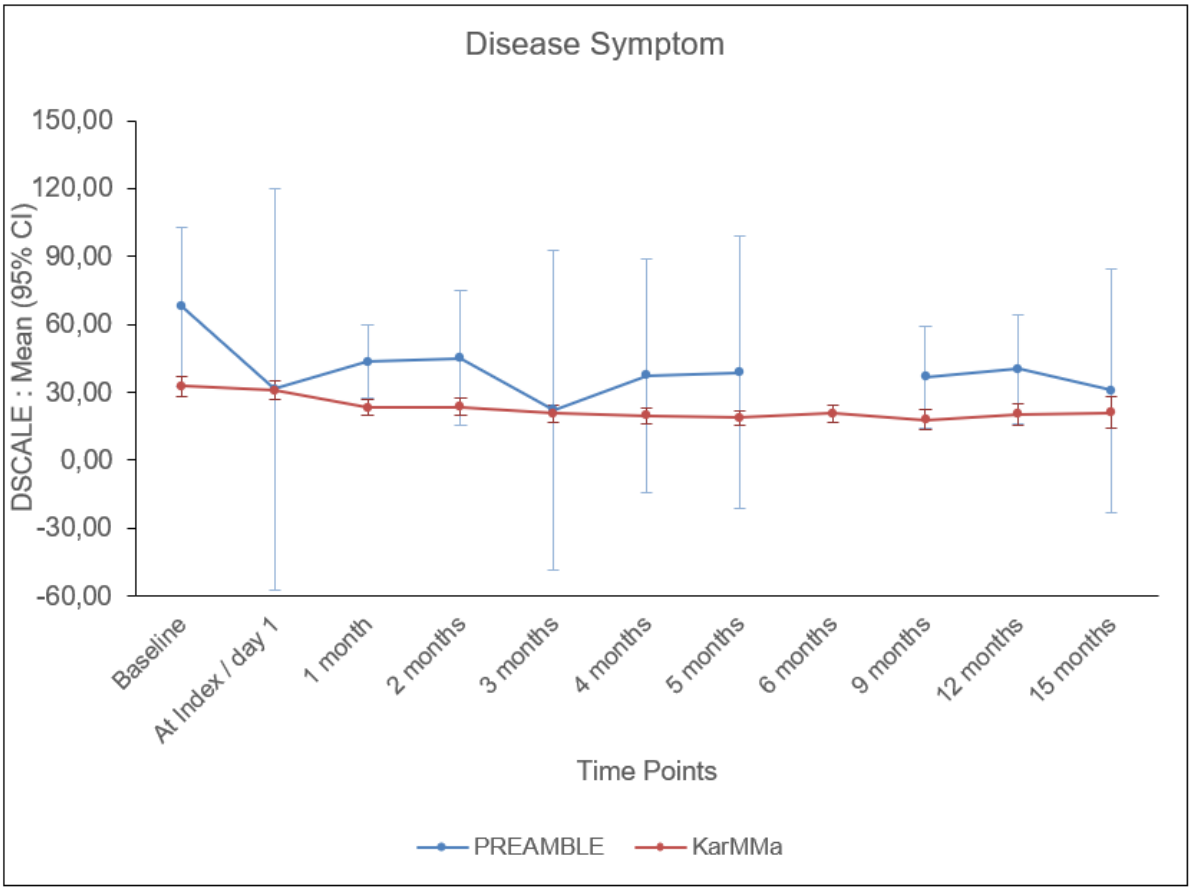


Abbildung 70: Verlaufskurve der mittleren Scorewerte über den zeitlichen Verlauf der **Symptomskala Krankheitssymptome des Fragebogens EORTC QLQ-MY20** für den **ITC nach CA089-007**

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; ITC: Indirect Treatment Comparison (im Dossier vereinfachend für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator genutzt)

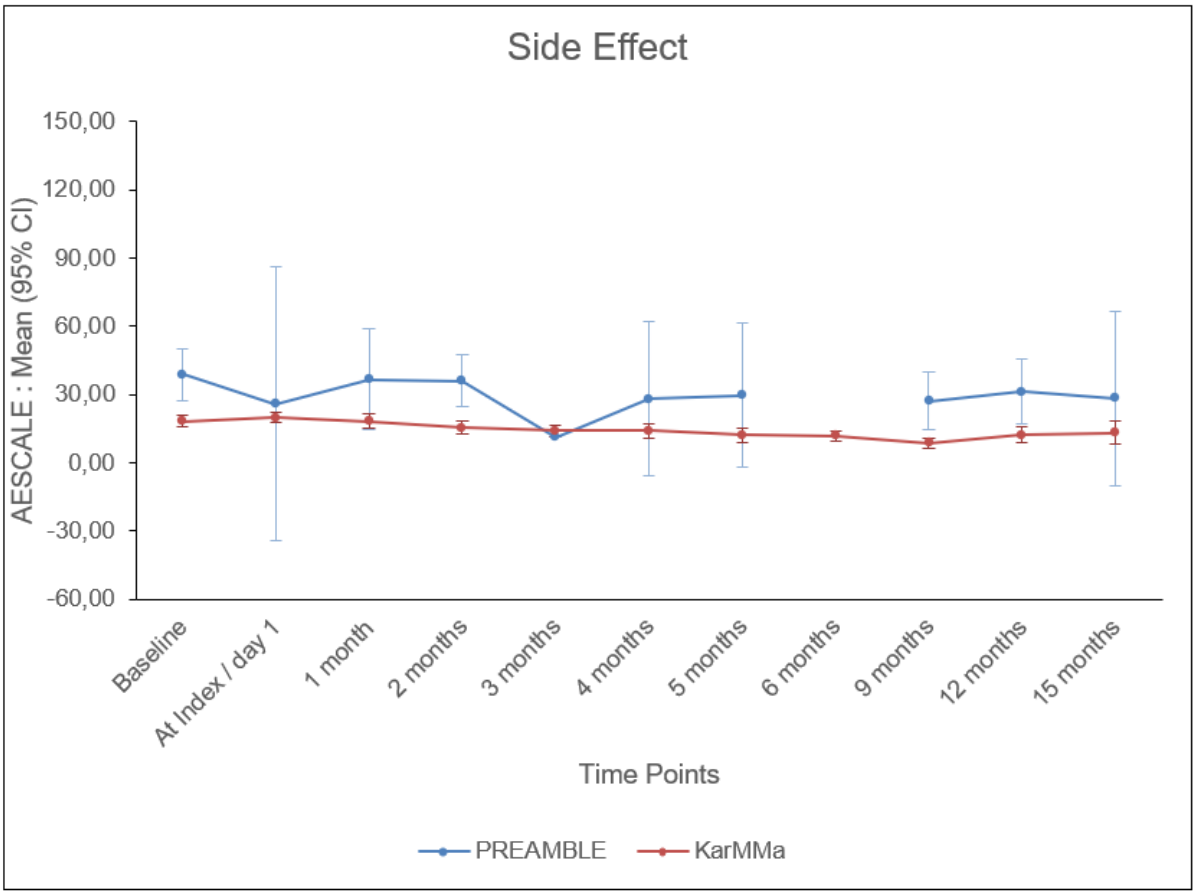


Abbildung 71: Verlaufskurve der mittleren Scorewerte über den zeitlichen Verlauf der **Symptomskala Nebenwirkungen des Fragebogens EORTC QLQ-MY20** für den **ITC nach CA089-007**

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; ITC: Indirect Treatment Comparison (im Dossier vereinfachend für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator genutzt)

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie KarMMa wurde unter anderem in Deutschland und primär in westlichen Industrieländern (USA, Kanada, Belgien, Frankreich, Spanien, Italien) durchgeführt, in denen der medizinische Versorgungsstandard mit dem in Deutschland vergleichbar ist. Es gibt zudem keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland. Die Datensammlung der Studie PREAMBLE schloss u. a. Zentren in Deutschland ein. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse des ITC auch unter Berücksichtigung der demographischen Daten und der Charakteristika der eingeschlossenen Patienten grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.4.3.3 Gesundheitszustand – indirekte Vergleiche aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-142: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention
Einzelstudien		
1	KarMMa	Ide-Cel
ITC		
1	CA089-007	Ide-Cel vs. Konventionelle Therapieoption
Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel, ITC: Indirect Treatment Comparison (in diesem Dossier vereinfachend für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator genutzt)		

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 4-143: Operationalisierung des Gesundheitszustands – indirekte Vergleiche aus weiteren Untersuchungen

ITC	Operationalisierung
CA089-007 (Ide-Cel vs. ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE)	Analysepopulation: Für den ITC nach CA089-007 wurde der Gesundheitszustand in der Studie PREAMBLE anhand der VAS des Fragebogens EQ-5D in der ERRMM Kohorte ausgewertet. In der Studie KarMMa wurde der Gesundheitszustand in der PRO Analysepopulation ausgewertet. Analyse: Aufgrund der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte wurde im ersten Schritt die Datenverfügbarkeit, nachfolgend als Rücklaufquoten bezeichnet, der ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE geprüft. Gemäß Präspezifizierung im SAP wurden vergleichende Analysen nur durchgeführt, wenn die Rücklaufquoten bei mindestens 50 % lagen. Da die Rücklaufquoten unter 50 % lagen, und somit ein indirekter Vergleich keine potenziell unverzerrte und valide Beurteilung der Analyseergebnisse zulässt, erfolgte eine Darstellung von longitudinalen Daten der Daten zum Gesundheitszustand anhand der mittleren Scorewerte ab Baseline (N, Mittelwert, SD, Median, Min, Max) mit grafischer Darstellung in Anhang 4-G über die Erhebungszeiträume hinweg. Erhebungszeitpunkte: Der Baseline-Zeitraum für die Studie PREAMBLE wurde als einmonatiger Zeitraum vor, aber nicht einschließlich dem Indexdatum, definiert. Die Nachbeobachtungszeiträume wurden an denen der Studie KarMMa ausgerichtet. Für die PRO Analysepopulation der Studie KarMMa war das Indexdatum definiert als der Zeitraum 72 Stunden vor der LDC oder am Tag der LDC. Für die PREAMBLE ERRMM Kohorte war das Indexdatum definiert als das Datum des Beginns der nachfolgenden Myelom-Therapie für Patienten nach Erfüllung der Einschlusskriterien für die ERRMM Kohorte. Datenschnitt: Für die Studie KarMMa wurde der Datenschnitt vom 21.12.2020 und für die Studie PREAMBLE vom 16.09.2020 herangezogen.
Abkürzungen: ERRMM: Eligible RRMM; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); ITC: Indirect Treatment Comparison (in diesem Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator); N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; PRO: Patient-Reported Outcome; RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom; SAP: Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan); SD: Standabweichung (Standard Deviation); VAS: Visual Analogue Scale	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fasse n 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 4-144: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand gemessen anhand der VAS des Fragenbogens EQ-5D VAS in weiteren Untersuchungen für indirekte Vergleiche

ITC	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA089-007	- [a]					

a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen. Aus diesem Grund wird auf eine Bewertung endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte verzichtet.

Abkürzungen: EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; ITC: Indirect Treatment Comparison (in diesem Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator); ITT: Intention-to-Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem ITC nach CA089-007 handelt es sich um den Vergleich der klinischen Studie KarMMa und der nicht-randomisierten Studie PREAMBLE. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studien nicht angezeigt.

Die Datenverfügbarkeit, nachfolgend als Rücklaufquoten bezeichnet, für die Studie PREAMBLE ist in Tabelle 4-141 dargestellt. Neben den Rücklaufquoten bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten der ERRMM Kohorte (N = 43), werden die Rücklaufquoten für die zum jeweiligen Erfassungszeitpunkt in der Studie befindlichen Patienten der ERRMM Kohorte dargestellt (siehe Tabelle 4-141). Ein Patient wurde als konform zu einem Auswertungszeitpunkt gewertet, wenn für den Patienten mindestens eine Auswertung vorlag. Die Rücklaufquoten wurden für alle zu Baseline geplanten Auswertungszeitpunkte berechnet. Die Rücklaufquoten für die Studie KarMMa können Tabelle 4-76 entnommen werden.

Tabelle 4-145: Rücklaufquoten für die ERRMM Kohorte und die zum jeweiligen Erfassungszeitpunkt in der Studie befindlichen Patienten der ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE für die VAS des Fragebogens EQ-5D

Rücklaufquoten für die ERRMM Kohorte		**Rücklaufquoten für die zum jeweiligen Erfassungszeitpunkt in der Studie befindlichen Patienten ERRMM Kohorte**	
Zeitpunkt	**EQ-5D VAS Anzahl erhaltender Fragebögen n (%)**	**Zeitpunkt**	**EQ-5D VAS Anzahl erhaltender Fragebögen n (%)**
Gesamt (N = 43)	29 (67,4)	Gesamt (N = 43)	29 (67,4)
Baseline (N = 43)	5 (11,6)	Baseline (N = 43)	5 (11,6)
Indexzeitpunkt (N = 43)	3 (7,0)	Indexzeitpunkt (N = 43)	3 (7,0)
Monat (N = 43)	7 (16,3)	Monat 1 (N = 42)	7 (16,7)
Monat 2 (N = 43)	6 (14,0)	Monat 2 (N = 39)	6 (15,4)
Monat 3 (N = 43)	2 (4,7)	Monat 3 (N = 39)	2 (5,1)
Monat 4 (N = 43)	4 (9,3)	Monat 4 (N = 33)	4 (12,1)
Monat 5 (N = 43)	3 (7,0)	Monat 5 (N = 28)	3 (10,7)
Monat 6 (N = 43)	0	Monat 6 (N = 28)	0
Monat 9 (N = 43)	8 (18,6)	Monat 9 (N = 24)	8 (33,3)
Monat 12 (N = 43)	8 (18,6)	Monat 12 (N = 19)	8 (42,1)
Monat 15 (N = 43)	3 (7,0)	Monat 15 (N = 16)	3 (18,8)

Abkürzungen: EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; ERRMM: Eligible RRMM; N: Anzahl Patienten; RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom

Die Rücklaufquoten der Studie PREAMBLE waren für den Fragebogen EQ-5D über den gesamten zeitlichen Verlauf niedrig. Insgesamt waren 29 Patienten, entsprechend 67,4 % Patienten der ERRMM Kohorte, auswertbar. Bis zu Monat sechs lagen die Rücklaufquoten konstant auf einem niedrigen Niveau und stiegen ab Monat neun an. Bezogen auf die ERRMM Kohorte lagen die Rücklaufquoten zu Monat neun und zwölf bei 18,6 %. Unter

Berücksichtigung der zum jeweiligen Erfassungszeitpunkt noch in der Studie befindlichen Patienten, lagen die Rücklaufquoten zu Monat neun bei 33,3 % und zu Monat zwölf bei 42,1 %. Gemäß Präspezifizierung im SAP wurden vergleichende Analysen nur durchgeführt, wenn die Rücklaufquoten bei mindestens 50 % lagen. Da die Rücklaufquoten im zeitlichen Verlauf unter 50 % lagen und somit ein indirekter Vergleich keine potenziell unverzerrte und valide Beurteilung der Ergebnisse zulässt, erfolgte eine Darstellung von longitudinalen Daten.

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

Die Verlaufskurve der mittleren Scorewerte der verschiedenen Erfassungszeitpunkte der VAS des Fragebogens EQ-5D für den ITC nach CA089-007 ist nachfolgend in Abbildung 72 dargestellt. Es zeigt sich, dass die mittleren Scorewerte der VAS des Fragebogens EQ-5D für die PRO Analysepopulation der Studie KarMMa und die ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE über den zeitlichen Verlauf hinweg weitestgehend stabil. d. h. ohne Veränderung gegenüber Baseline, waren. Die Scorewerte für die PRO Analysepopulation Studie KarMMa waren hierbei höher im Vergleich zur ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE. Dies deutet darauf hin, dass sich der Gesundheitszustand nach der Behandlung mit Ide-Cel klinisch relevant stabilisiert. Da jedoch nur für wenige Patienten Auswertungen zu den verschiedenen Erfassungszeitpunkten vorhanden sind, sind die Ergebnisse für die ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE nur eingeschränkt interpretierbar.

Die Ergebnisse der Scorewerte über den zeitlichen Verlauf für alle Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 für den ITC nach CA089-007 sind in tabellarischer Form im Anhang 4-G dargestellt.

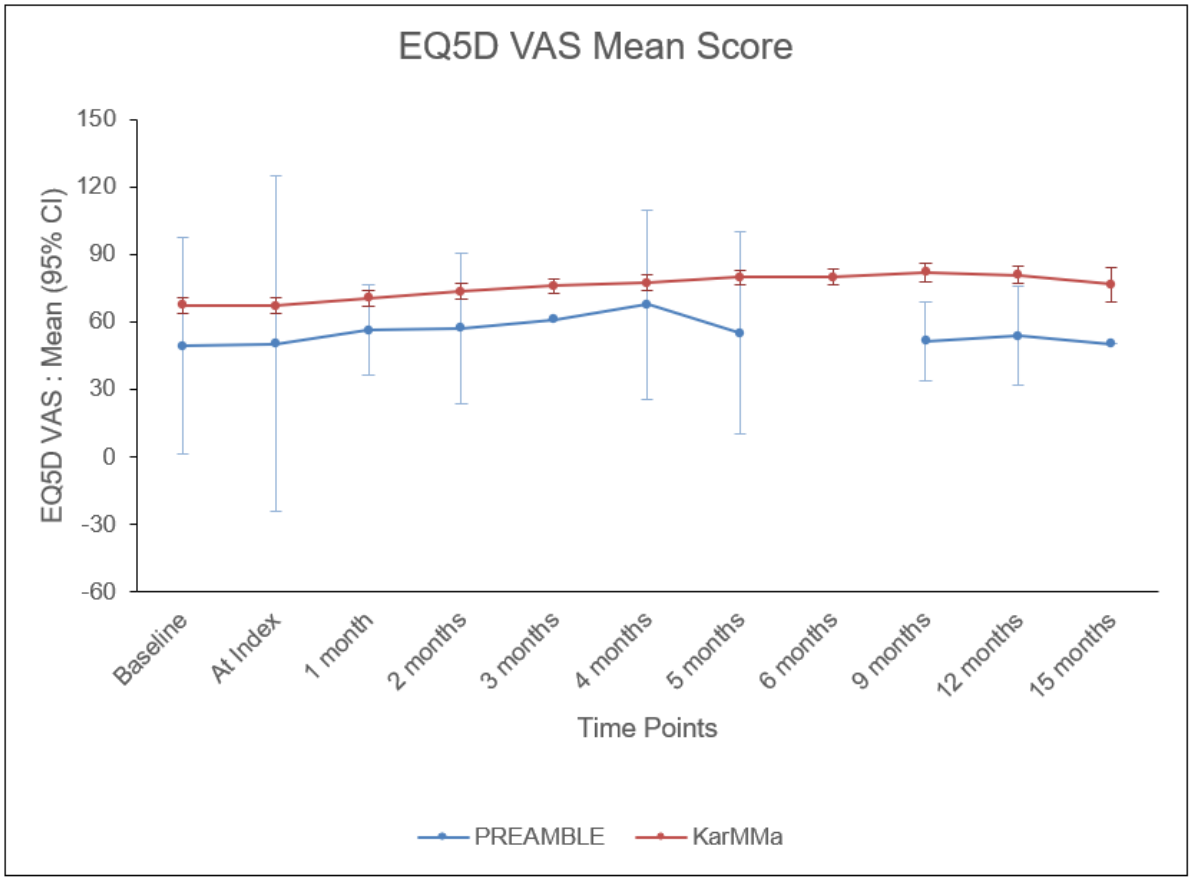


Abbildung 72: Verlaufskurve der mittleren Scores über den zeitlichen Verlauf der **VAS des Fragebogens EQ-5D** für den **ITC nach CA089-007**

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; ITC: Indirect Treatment Comparison (in diesem Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator)

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie KarMMa wurde unter anderem in Deutschland und primär in westlichen Industrieländern (USA, Kanada, Belgien, Frankreich, Spanien, Italien) durchgeführt, in denen der medizinische Versorgungsstandard mit dem in Deutschland vergleichbar ist. Es gibt zudem keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland. Die Datensammlung der Studie PREAMBLE schloss u. a. Zentren in Deutschland ein. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Studienergebnisse des ITC auch unter Berücksichtigung der demographischen Daten und der Charakteristika der eingeschlossenen Patienten grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.4.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – indirekte Vergleiche aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-146: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention
Einzelstudien		
1	KarMMa	Ide-Cel
ITC		
1	CA089-007	Ide-Cel vs. Konventionelle Therapieoption
Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel, ITC: Indirect Treatment Comparison (in diesem Dossier vereinfachend für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator genutzt)		

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 4-147: Operationalisierung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität – indirekte Vergleiche aus weiteren Untersuchungen

ITC	Operationalisierung
CA089-007 (Ide-Cel vs. ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE)	Analysepopulation: Für den ITC nach CA089-007 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Studie PREAMBLE in der ERRMM Kohorte ausgewertet. In der Studie KarMMa wurden die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der PRO Analysepopulation ausgewertet. In beiden Studien wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Funktionsskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 untersucht. Die für den ITC untersuchten Skalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 umfassen: EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand Physische Funktion Rollenfunktion Kognitive Funktion Emotionale Funktion Soziale Funktion

ITC	Operationalisierung
	EORTC QLQ-MY20 Zukunftsperspektiven Körperbild Analyse: Aufgrund der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte wurde im ersten Schritt die Datenverfügbarkeit, nachfolgend als Rücklaufquoten bezeichnet, der ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE geprüft. Gemäß Präspezifizierung im SAP wurden vergleichende Analysen nur durchgeführt, wenn die Rücklaufquoten bei mindestens 50 % lagen. Da die Rücklaufquoten unter 50 % lagen und somit ein indirekter Vergleich keine potenziell unverzerrte und valide Beurteilung der Ergebnisse zulässt, erfolgte eine Darstellung von longitudinalen Daten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der mittleren Scorewerte ab Baseline (N, Mittelwert, SD, Median, Min, Max) mit grafischer Darstellung in Anhang 4-G über die Erhebungszeiträume hinweg. Erhebungszeitpunkte: Der Baseline-Zeitraum für die Studie PREAMBLE wurde als einmonatiger Zeitraum vor, aber nicht einschließlich dem Indexdatum, definiert. Die Nachbeobachtungszeiträume wurden an denen der Studie KarMMa ausgerichtet. Für die PRO Analysepopulation der Studie KarMMa war das Indexdatum definiert als der Zeitraum 72 Stunden vor der LDC oder am Tag der LDC. Für die PREAMBLE ERRMM Kohorte war das Indexdatum definiert als das Datum des Beginns der nachfolgenden Myelom-Therapie für Patienten nach Erfüllung der Einschlusskriterien für die ERRMM Kohorte. Datenschnitt: Für die Studie KarMMa wurde der Datenschnitt vom 21.12.2020 und für die Studie PREAMBLE vom 16.09.2020 herangezogen.
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; ERRMM: Eligible RRMM; ITC: Indirect Treatment Comparison (in diesem Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator); LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; PRO: Patient-Reported Outcome; RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom; SAP: Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan); SD: Standabweichung (Standard Deviation);	

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 4-148: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität in weiteren Untersuchungen für indirekte Vergleiche

ITC	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA089-007	- [a]					

a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen. Aus diesem Grund wird auf eine Bewertung endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte verzichtet.

Abkürzungen: ITC: Indirect Treatment Comparison (in diesem Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator); ITT: Intention-to-Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem ITC nach CA089-007 handelt es sich um den Vergleich der einarmigen Studie KarMMa und der nicht-randomisierten Studie PREAMBLE. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studien nicht angezeigt.

Die Datenverfügbarkeit, nachfolgend als Rücklaufquoten bezeichnet, für die Studie PREAMBLE ist in Tabelle 4-141 dargestellt. Neben den Rücklaufquoten bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten der ERRMM Kohorte (N = 43), werden die Rücklaufquoten für die zum jeweiligen Erfassungszeitpunkt in der Studie befindlichen Patienten der ERRMM Kohorte dargestellt (siehe Tabelle 4-141). Ein Patient wurde als konform zu einem Auswertungszeitpunkt gewertet, wenn für den Patienten mindestens eine Auswertung vorlag. Die Rücklaufquoten wurden für alle zu Baseline geplanten Auswertungszeitpunkte berechnet. Die Rücklaufquoten für die Studie KarMMa können Tabelle 4-76 entnommen werden.

Gemäß Präspezifizierung im SAP wurden vergleichende Analysen nur durchgeführt, wenn die Rücklaufquoten bei mindestens 50 % lagen. Da die Rücklaufquoten im zeitlichen Verlauf unter 50 % lagen und somit ein indirekter Vergleich keine potenziell unverzerrte und valide Beurteilung der Ergebnisse zulässt, erfolgte eine Darstellung von longitudinalen Daten

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

Die Verlaufskurven der mittleren Scorewerte der verschiedenen Erfassungszeitpunkte sind nachfolgend für alle Funktionsskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 für den ITC nach CA089-007 in Abbildung 73 bis Abbildung 80 dargestellt. Für Ide-Cel waren die mittleren Scorewerte der Funktionsskalen Allgemeiner Gesundheitszustand, Physische Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion,

Zukunftsperspektive sowie Körperbild über den zeitlichen Verlauf weitestgehend stabil, d. h. ohne größere Veränderung, jedoch mit Tendenz zur Verbesserung gegenüber Baseline. Für alle Funktionsskalen zeigte die PRO Analysepopulation der Studie KarMMa in der Gesamtheit betrachtet höhere Scorewerte als die ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE, was auf eine relevante Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Ide-Cel gegenüber konventionellen Therapieoptionen hindeutet. Die Scorewerte für die ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE schwanken im zeitlichen Verlauf über alle Funktionsskalen hinweg. Da jedoch nur für wenige Patienten Auswertungen zu den verschiedenen Erfassungszeitpunkten vorhanden sind, sind die Ergebnisse für die ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE nur eingeschränkt interpretierbar.

Die Ergebnisse der Scorewerte über den zeitlichen Verlauf für alle Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 für den ITC nach CA089-007 sind in tabellarischer Form in Anhang 4-G dargestellt.

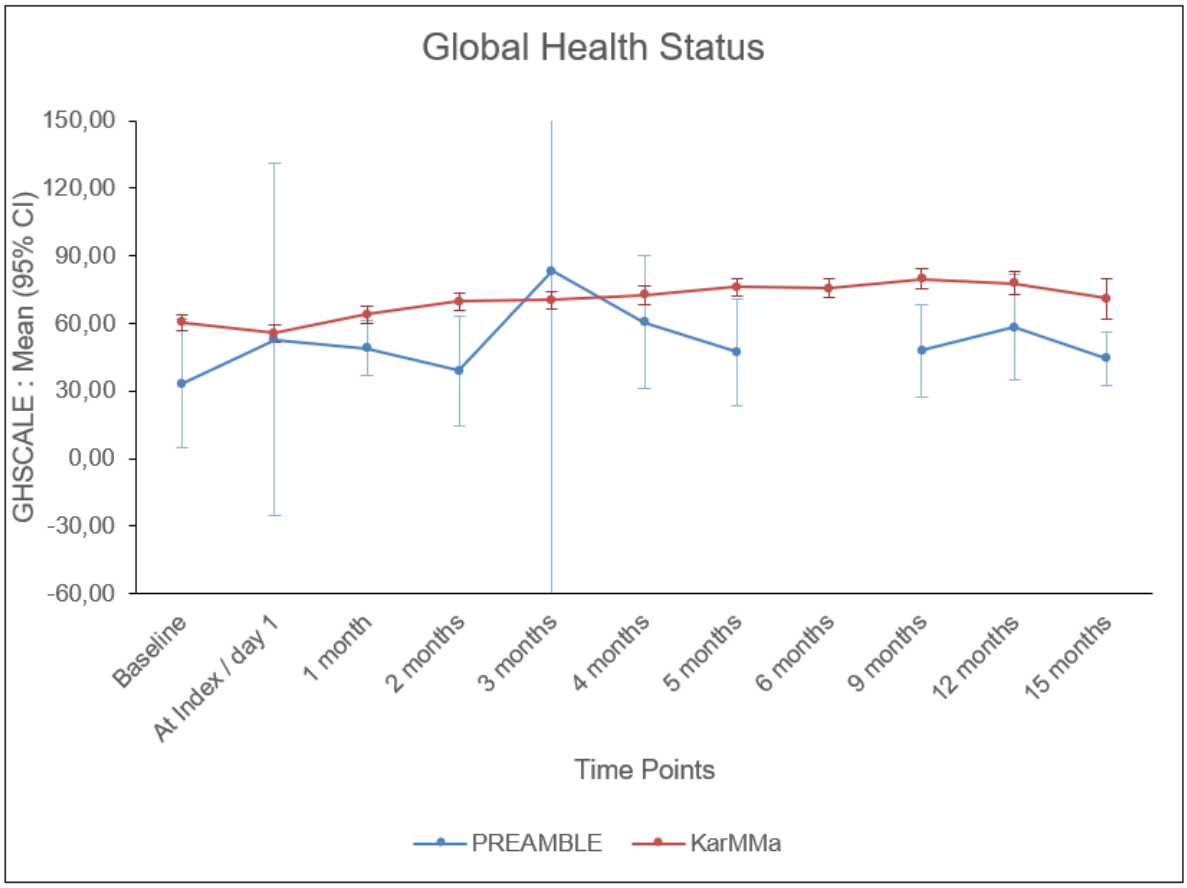


Abbildung 73: Verlaufskurve der mittleren Scorewerte über den zeitlichen Verlauf der **Funktionsskala Allgemeiner Gesundheitszustand des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für den **ITC nach CA089-007**

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; ITC: Indirect Treatment Comparison (in diesem Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator);

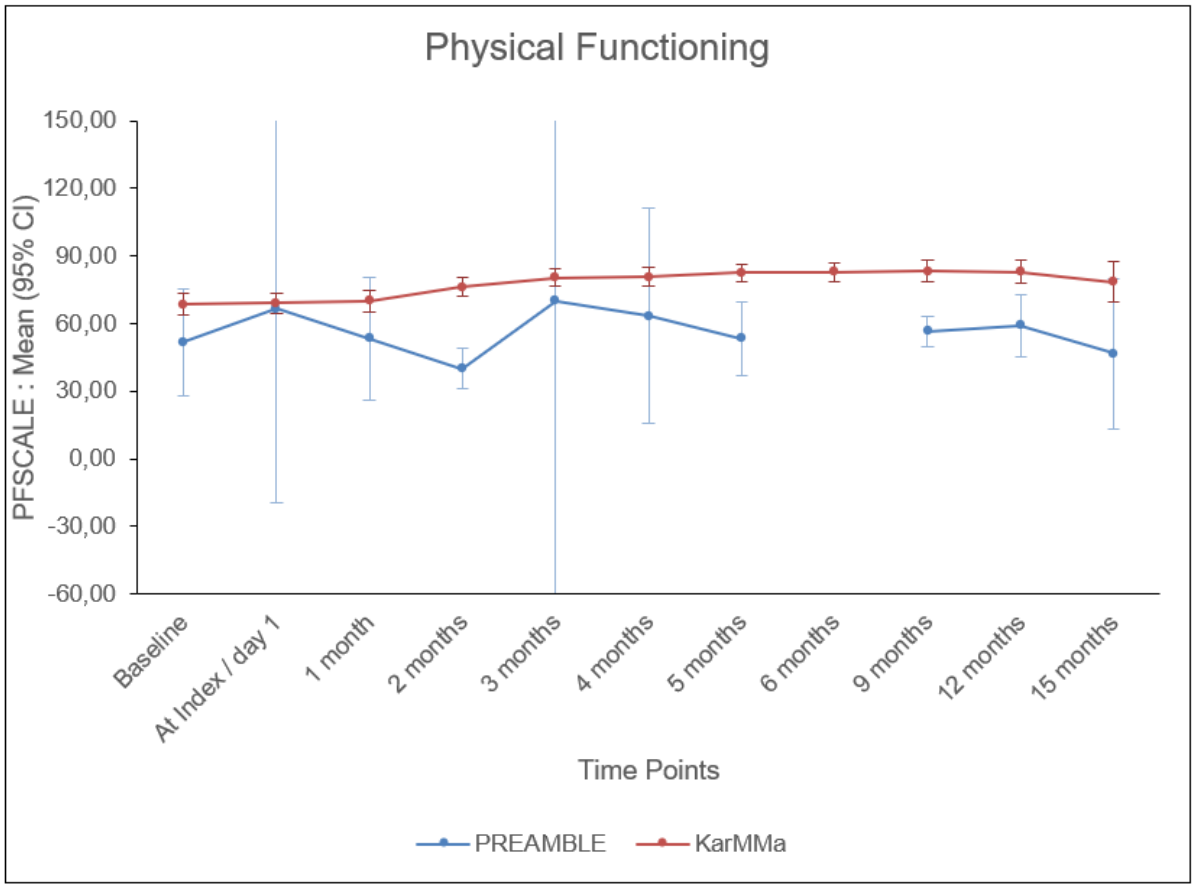


Abbildung 74: Verlaufskurve der mittleren Scorewerte über den zeitlichen Verlauf der **Funktionsskala Physische Funktion des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für den **ITC nach CA089-007**

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; ITC: Indirect Treatment Comparison (in diesem Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator);

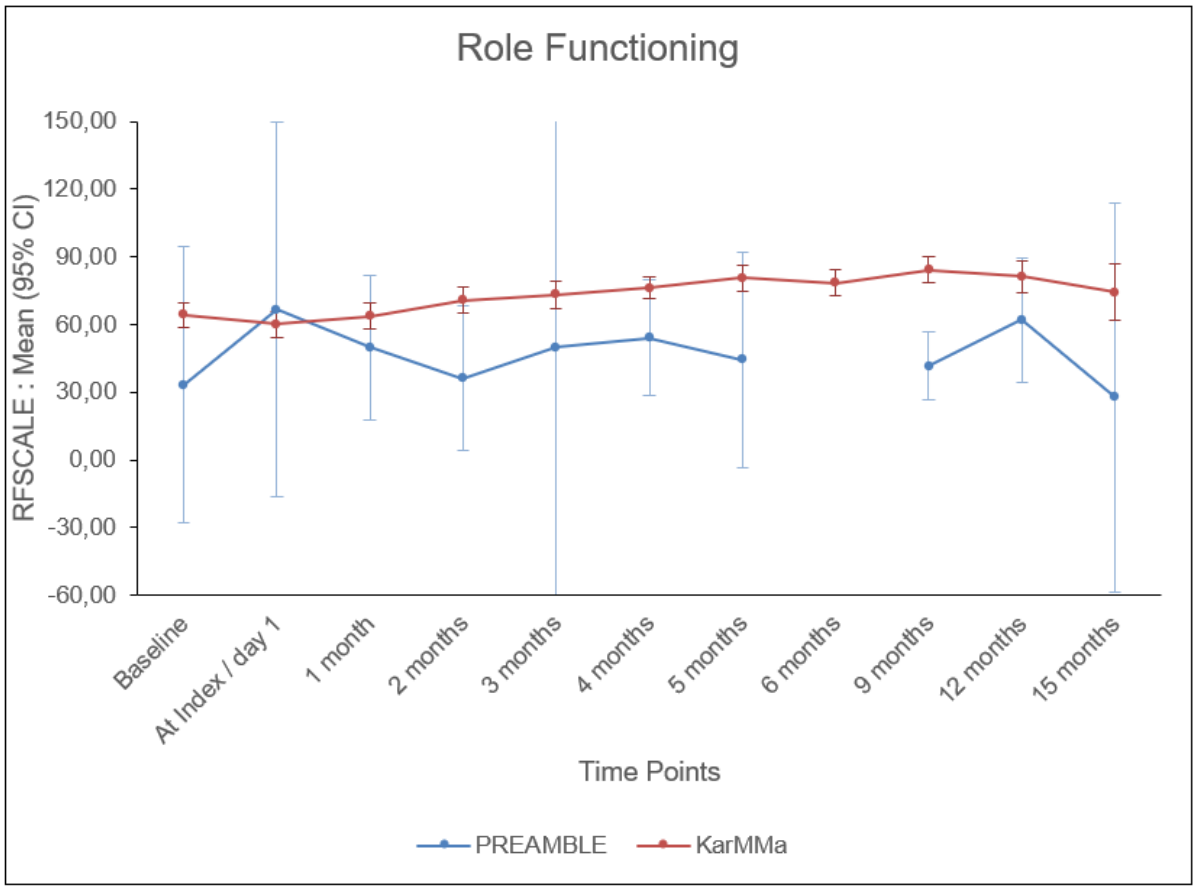


Abbildung 75: Verlaufskurve der mittleren Scorewerte über den zeitlichen Verlauf der **Funktionsskala Rollenfunktion des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für den **ITC nach CA089-007**

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; ITC: Indirect Treatment Comparison (in diesem Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator);

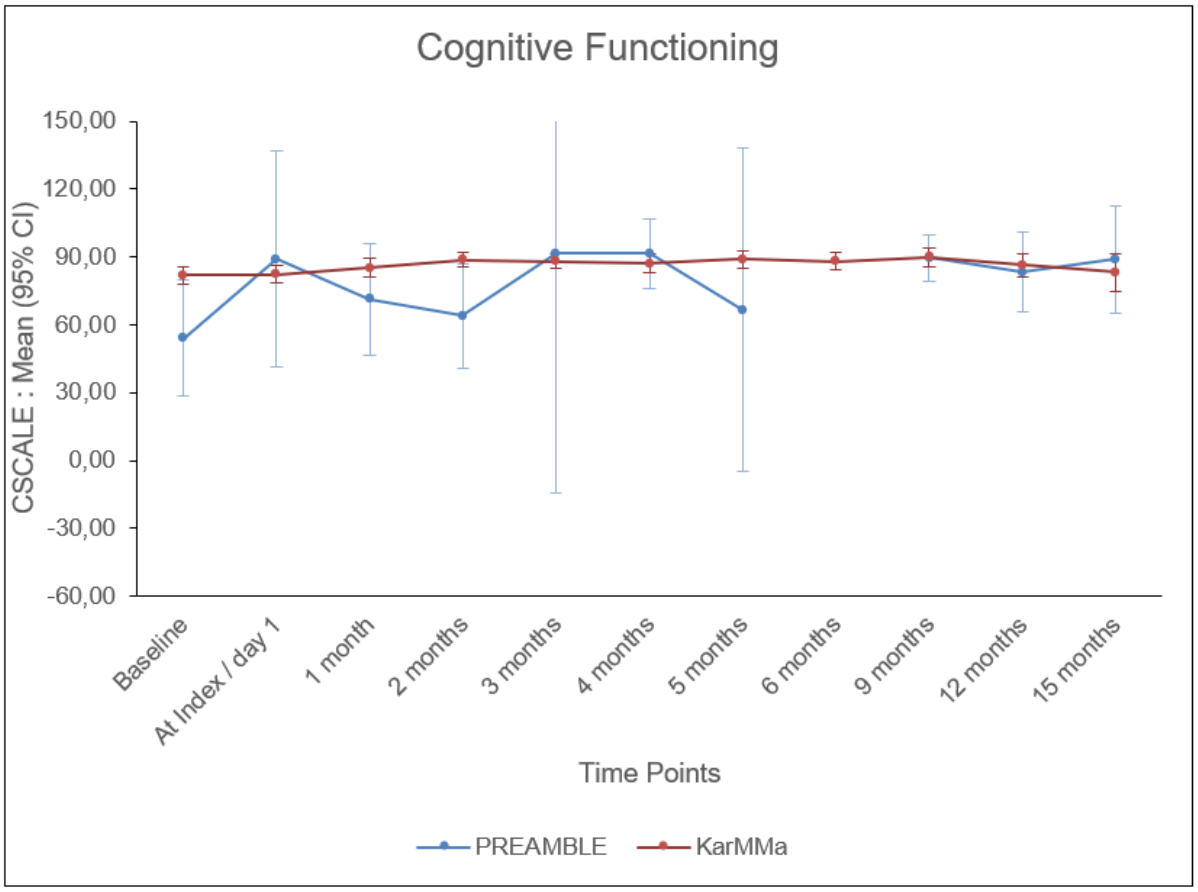


Abbildung 76: Verlaufskurve der mittleren Scorewerte über den zeitlichen Verlauf der **Funktionsskala Kognitive Funktion des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für den **ITC nach CA089-007**

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; ITC: Indirect Treatment Comparison (in diesem Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator);

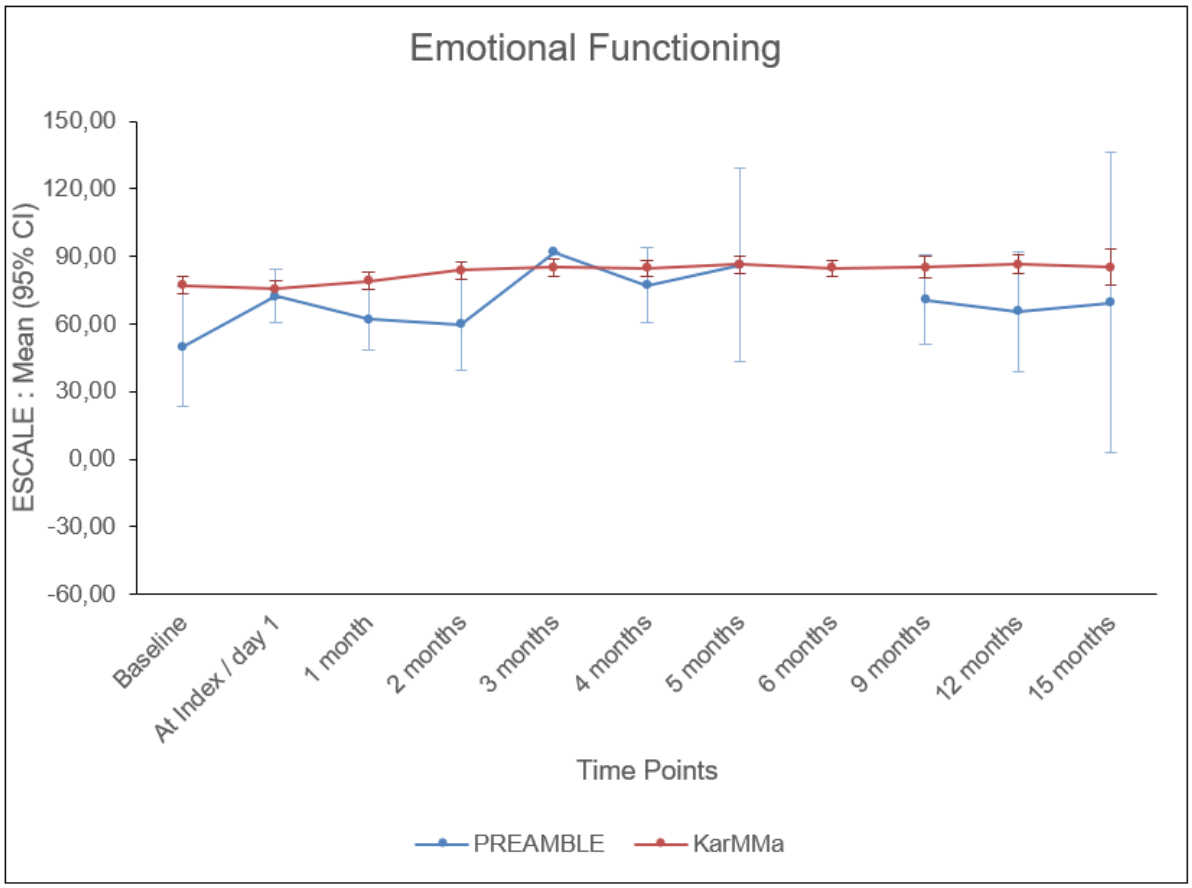


Abbildung 77: Verlaufskurve der mittleren Scorewerte über den zeitlichen Verlauf der **Funktionsskala Emotionale Funktion des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für den **ITC nach CA089-007**

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; ITC: Indirect Treatment Comparison (in diesem Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator)

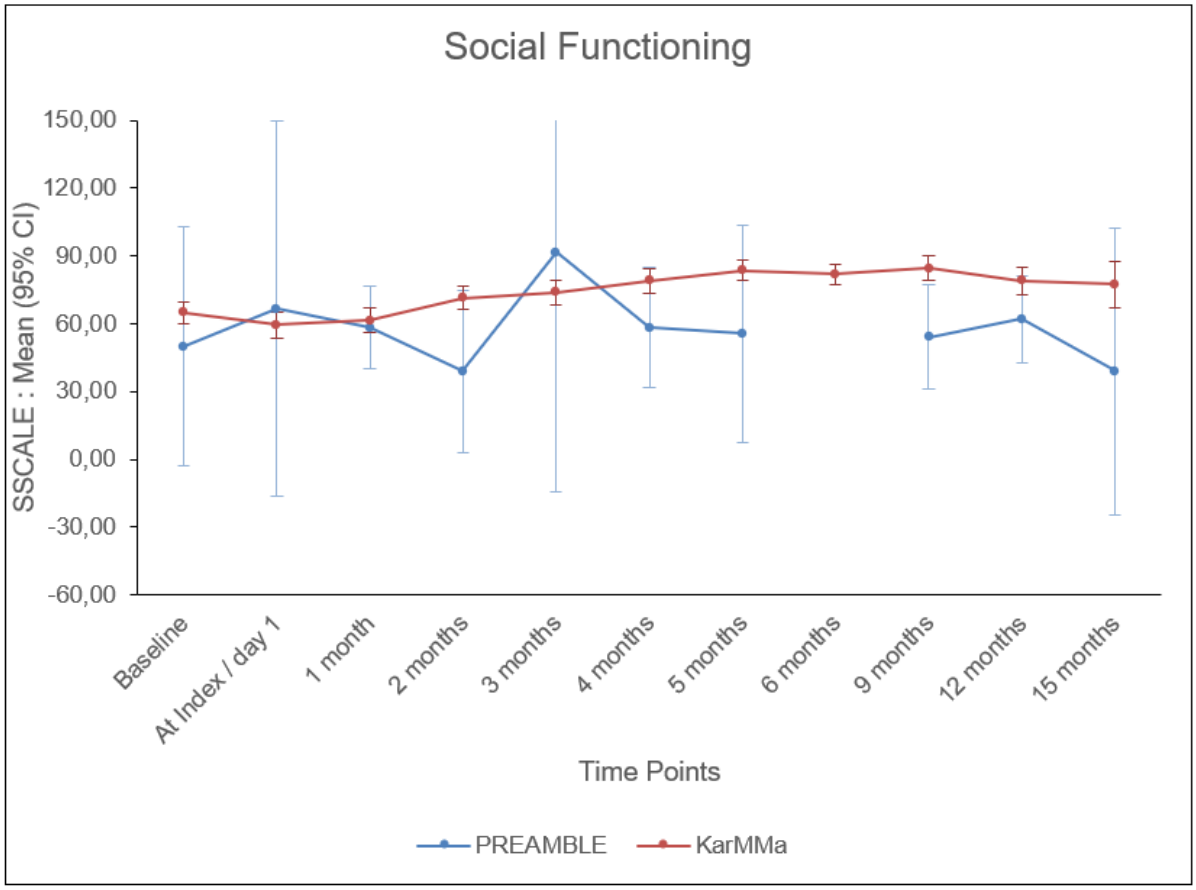


Abbildung 78: Verlaufskurve der mittleren Scorewerte über den zeitlichen Verlauf der **Funktionsskala Soziale Funktion des Fragebogens EORTC QLQ-C30** für den **ITC nach CA089-007**

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; ITC: Indirect Treatment Comparison (in diesem Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator)

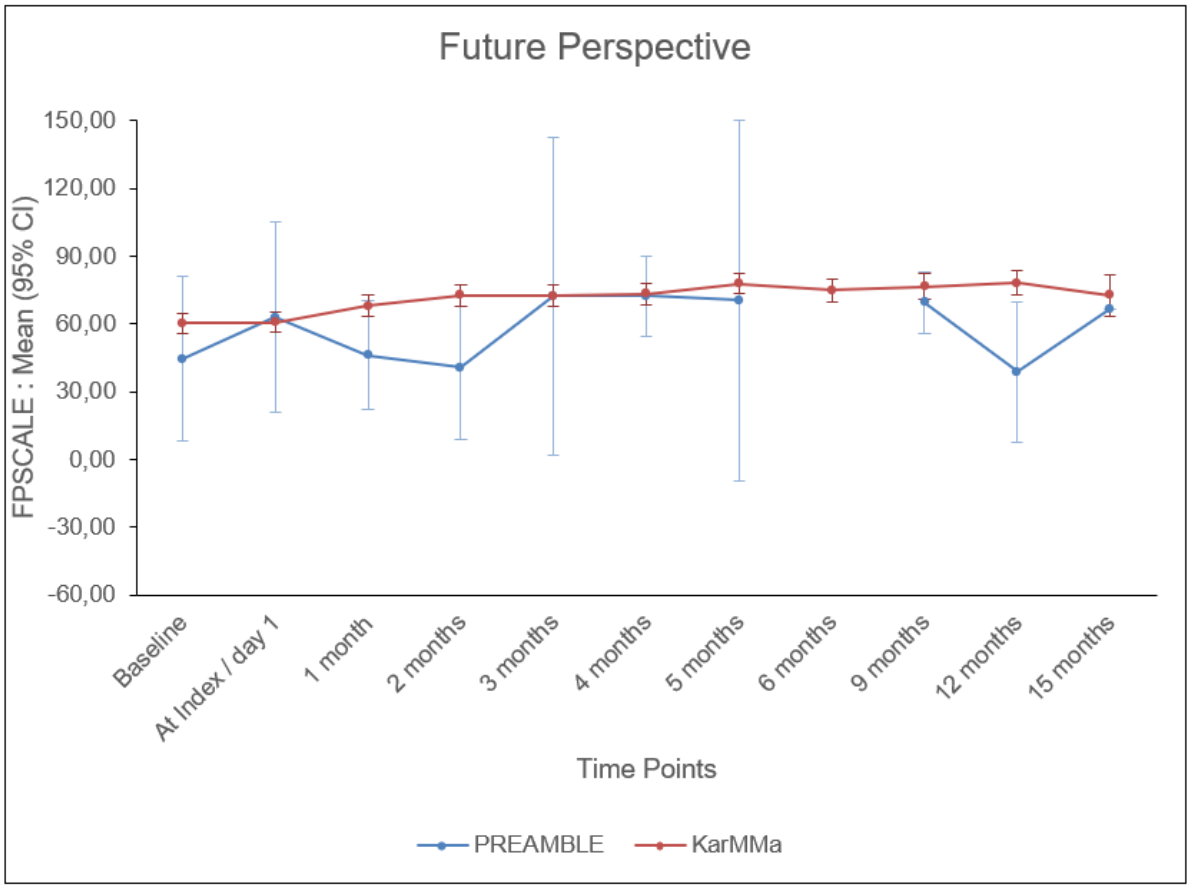


Abbildung 79: Verlaufskurve der mittleren Scorewerte über den zeitlichen Verlauf der **Funktionsskala Zukunftsperspektiven des Fragebogens EORTC QLQ-MY20** für den **ITC nach CA089-007**

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; ITC: Indirect Treatment Comparison (in diesem Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator)

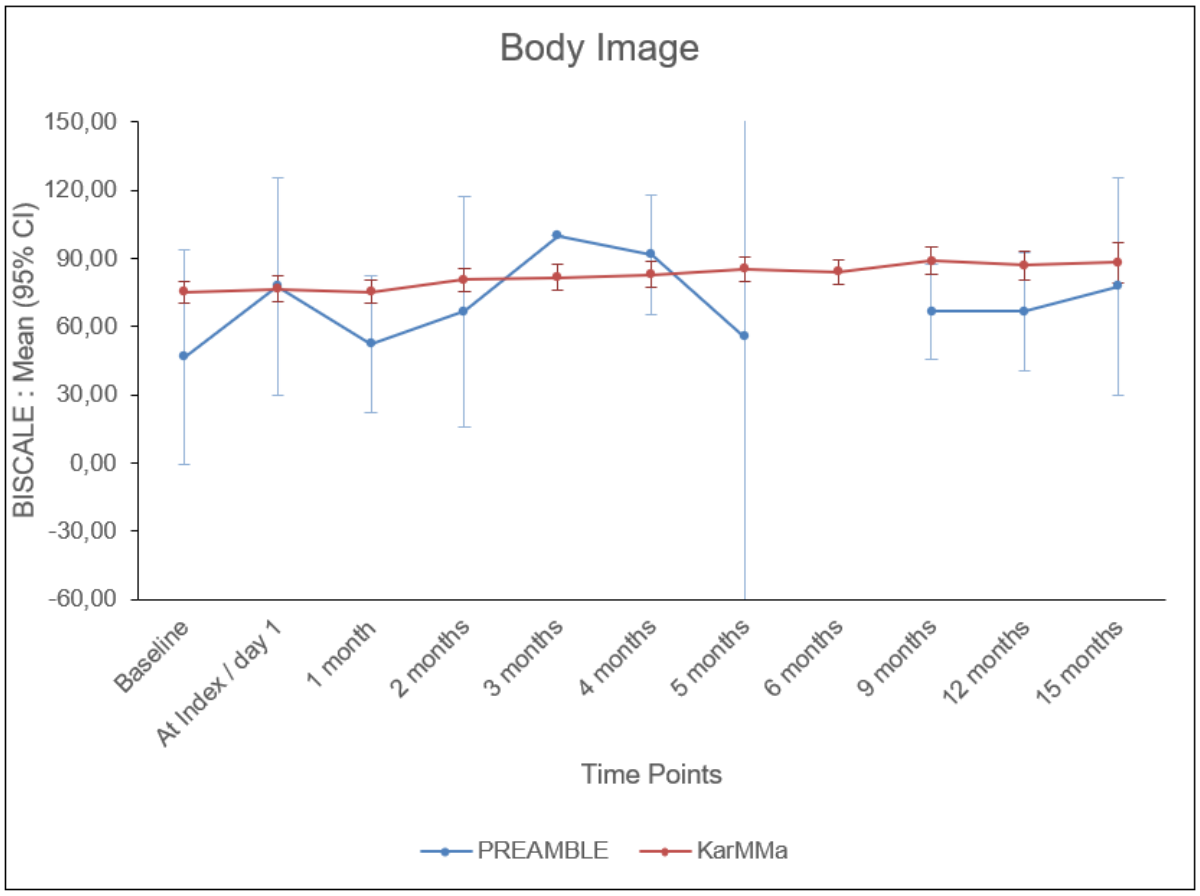


Abbildung 80: Verlaufskurve der mittleren Scorewerte über den zeitlichen Verlauf der **Funktionsskala Körperbild des Fragebogens EORTC QLQ-MY20** für den **ITC nach CA089-007**

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; ITC: Indirect Treatment Comparison (in diesem Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator)

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie KarMMa wurde unter anderem in Deutschland und primär in westlichen Industrieländern (USA, Kanada, Belgien, Frankreich, Spanien, Italien) durchgeführt, in denen der medizinische Versorgungsstandard mit dem in Deutschland vergleichbar ist. Es gibt zudem keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland. Die Datensammlung der Studie PREAMBLE schloss u. a. Zentren in Deutschland ein. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse des ITC auch unter Berücksichtigung der demographischen Daten und der Charakteristika der eingeschlossenen Patienten grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.4.3.5 Verträglichkeit – indirekte Vergleiche aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-149: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention
Einzelstudien		
1	KarMMa	Ide-Cel
2	CRB-401	Ide-Cel
Kohorten für deskriptive Vergleiche		
1	Kohorte aus MM-007 zum Abgleich des Sicherheitsprofils	Therapiearm A: PVd Therapiearm B: Vd
2	Kohorte aus MM-003 zum Abgleich des Sicherheitsprofils	Therapiearm A: Pd Therapiearm B: HD-Dex
3	Kohorte aus ELOQUENT-3 zum Abgleich des Sicherheitsprofils	Therapiearm A: EPd Therapiearm B: Pd
Abkürzungen: EPd: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; HD-Dex: Hochdosiertes Dexamethason (High Dose Dexamethasone); Pd: Pomalidomid + Dexamethason; PVd: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason; Vd: Bortezomib + Dexamethason		

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 4-150: Operationalisierung der Verträglichkeit – Deskriptive Vergleiche aus weiteren Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Einzelstudien	
KarMMa	Informationen zu Operationalisierung der Auswertung der Endpunktkategorie Verträglichkeit in der Studie KarMMa sind in Tabelle 4-81 in Abschnitt 4.3.2.3.3.7 dargestellt.
CRB-401	Informationen zu Operationalisierung der Auswertung der Endpunktkategorie Verträglichkeit in der Studie KarMMa sind in Tabelle 4-81 in Abschnitt 4.3.2.3.3.7 dargestellt.

Studie	Operationalisierung
Deskriptive Vergleiche	
Ide-Cel (KarMMa / CRB-401) vs. Kohorte der MM-007 zum Abgleich des Sicher-heits-profils	Analysepopulation: Die Analysen wurden in den Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 im Leukapherese Analyse-Set (ITT) ausgewertet. Die Analysen für die Studie MM-007 erfolgten auf Grundlage der Patienten mit mindestens drei Vortherapien (Kohorte zum Abgleich des Sicherheitsprofils). Analyse: Für den deskriptiven Vergleich wurde die Inzidenzrate eines UE für die folgenden Endpunkte betrachtet: • Jegliche UE • Jegliche SUE • Jegliche schwere UE (CTCAE Grad ≥3) • UE nach SOC und PT • SUE nach SOC und PT • Schwere UE (CTCAE Grad ≥3) nach SOC und PT Unerwünschte Ereignisse nach PT, die eine Progression der Grunderkrankung (d. h. Progress des Multiplen Myeloms) darstellen, wurden für die Analysen ausgeschlossen: • Progression einer bösartigen Neubildung • Knochenmetastasen • Plasmazellleukämie • Plasmazellmyelom Dokumentation aller unerwünschten Ereignisse (treatment emergent) von dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 28 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation für Teilnehmer, die nicht in die PFS-Follow-Up-Phase eintraten. Für Teilnehmer, die in der PFS-Follow-Up-Phase nachbeobachtet wurden, wurden durch den Prüfarzt nur Studien-/Protokoll-bezogene unerwünschte Ereignisse erfasst. Teilnehmer mit unerwünschtem Ereignis, das zum Studienabbruch führte, wurden bis zum vollständigen Abklingen bzw. Stabilisierung des Ereignisses beobachtet. Die Klassifizierung erfolgte durch den Prüfarzt nach NCI CTCAE Kriterien Version 4.03 (oder höher) und die Kodierung gemäß MedDRA Version 20.0. Datenschnitt: Bei der Studie KarMMa wurde der Datenschnitt vom 21.12.2020 und bei der Studie CRB-401 vom 07.04.2020 herangezogen. Bei der Studie MM-007 wurde der Datenschnitt von 15.09.2018 herangezogen.

Studie	Operationalisierung
Ide-Cel (KarMMa / CRB-401 vs. Kohorte der MM-003) zum Abgleich des Sicherheitsprofils	Analysepopulation: Die Analysen wurden in den Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 im Leukapherese Analyse-Set (ITT) ausgewertet. Die Analysen für die Studie MM-003 erfolgten auf Grundlage der Patienten mit mindestens drei Vortherapien (Kohorte zum Abgleich des Sicherheitsprofils). Analyse: Für den deskriptiven Vergleich wurde die Inzidenzrate eines UE für die Endpunkte betrachtet: • Jegliche UE • Jegliche SUE • Jegliche schwere UE (CTCAE Grad ≥3) • UE nach SOC und PT • SUE nach SOC und PT • Schwere UE (CTCAE Grad ≥3) nach SOC und PT Unerwünschte Ereignisse nach PT, die eine Progression der Grunderkrankung (d. h. Progress des Multiplen Myeloms) darstellen, wurden für die Analysen ausgeschlossen: • Progression einer bösartigen Neubildung • Knochenmetastasen • Plasmazellleukämie • Plasmazellmyelom Dokumentation aller unerwünschten Ereignisse (treatment emergent) von dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 28 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation. Teilnehmer mit unerwünschtem Ereignis, das zum Studienabbruch führte, wurden bis zum vollständigen Abklingen bzw. Stabilisierung des Ereignisses beobachtet. Für Teilnehmer, die in die PFS-Follow-Up-Phase eintraten, wurden Studienbezogene unerwünschte Ereignisse erfasst, die auch später als 28 Tage nach Therapieabbruch auftraten. Die Klassifizierung erfolgte nach NCI CTCAE Kriterien Version 4.0 und die Kodierung gemäß MedDRA Version 14.0. Datenschnitt: Bei der Studie KarMMa wurde der Datenschnitt vom 21.12.2020 und bei der Studie CRB-401 vom 07.04.2020 herangezogen. Bei der Studie MM-003 wurde der Datenschnitt vom 01.09.2013 herangezogen.

Studie	Operationalisierung
Ide-Cel (KarMMa / CRB-401) vs. Kohorte der ELOQUENT-3 zum Abgleich des Sicherheitsprofils	Analysepopulation: Die Analysen wurden in den Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 im Leukapherese Analyse-Set (ITT) ausgewertet. Die Analysen für die Studie ELOQUENT-3 erfolgten auf Grundlage der Patienten mit mindestens drei Vortherapien (Kohorte zum Abgleich des Sicherheitsprofils). Analyse: Für den Vergleich wurde die Inzidenzrate eines UE für die folgenden Endpunkte betrachtet: • Jegliche UE • Jegliche SUE • Jegliche schwere UE (CTCAE Grad ≥3) • UE nach SOC und PT • SUE nach SOC und PT • Schwere UE (CTCAE Grad ≥3) nach SOC und PT Unerwünschte Ereignisse nach PT, die eine Progression der Grunderkrankung (d. h. Progress des Multiplen Myeloms) darstellen, wurden für die Analysen ausgeschlossen: • Progression einer bösartigen Neubildung • Knochenmetastasen • Plasmazellleukämie • Plasmazellmyelom Dokumentation aller unerwünschten Ereignisse zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und 60 Tagen nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder Therapieabbruch. Die Klassifizierung erfolgte nach NCI CTCAE Kriterien Version 3.0 und die Kodierung gemäß MedDRA Version 20.1. Datenschnitt: Bei der Studie KarMMa wurde der Datenschnitt vom 21.12.2020 und bei der Studie CRB-401 vom 07.04.2020 herangezogen. Bei der Studie ELOQUENT-3 wurde der Datenschnitt von Februar 2021 herangezogen.

Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PT: Bevorzugte Begriffe (Preferred Terms); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

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 4-151: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in weiteren Untersuchungen für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Einzelstudie						
KarMMa	- [a]					
CRB-401	- [a]					
Kohorten für deskriptive Vergleiche						
Kohorte aus MM-007 zum Abgleich des Sicherheits-profils	- [a]					
Kohorte aus MM-003 zum Abgleich des Sicherheits-profils	- [a]					
Kohorte aus ELOQUENT-3 zum Abgleich des Sicherheits-profils	- [a]					

a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen. Aus diesem Grund wird auf eine Bewertung endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte verzichtet.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien KarMMa und CRB-401 handelt es sich um nicht-randomisierte Kohortenstudien. Bei den für die deskriptiven Vergleiche herangezogenen Studien MM-007, MM-003 und ELOQUENT-3 handelt es sich um RCT, bei welchen die vorhandene Randomisierungssequenz aufgrund der Patientenselektion in Kohorten aufgehoben wurde. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studien nicht angezeigt.

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

Zur Darstellung der deskriptiven Vergleiche für die Endpunkte der Nutzenkategorie Verträglichkeit wurden die jeweiligen Leukapherese Analyse-Sets (ITT) der Studien KarMMa und CRB-401 mit den gebildeten Kohorten zum Abgleich des Sicherheitsprofils der Studien MM-007, MM-003 und ELOQUENT-3 gegenübergestellt (siehe Tabelle 4-152). Die deskriptiven Vergleiche stellen die beste verfügbare Evidenz hinsichtlich der Vergleiche der Verträglichkeit dar, sind aufgrund des deskriptiven Charakters und von Unterschieden in den Patientencharakteristika zwischen den gebildeten Kohorten jedoch nur eingeschränkt interpretierbar.

In der Zusammenschau zeigte sich für Ide-Cel im deskriptiven Vergleich zu den betrachteten konventionellen Therapieoptionen ein für eine CAR-T-Zelltherapie erwartbares und bekanntes Sicherheitsprofil.

UE jeglichen Schweregrads traten bei nahezu allen Patienten (95,7 % bis 100 %) in allen dargestellten Kohorten zum Abgleich des Sicherheitsprofils auf (siehe Tabelle 4-152).

SUE traten bei 50 % bis 70,1 % der Patienten der gebildeten Vergleichskohorten aus der Studien ELOQUENT-3 (EPd, Pd) und der Studie MM-007 (Vd) auf. Unter der Therapie mit Ide-Cel traten SUE mit einer Inzidenz von 72,8 % und 78,6 % in den Studien KarMMa und CRB-401 auf. Höhere Inzidenzen von SUE wurden für die Vergleichskohorten der Studien MM-003 (HD-Dex, Pd) und MM-007 (PVd) im Bereich von 85,3 % bis 93,7 % beschrieben. Basierend auf diesem deskriptiven Vergleich lässt sich die Inzidenz für das Auftreten von SUE für das Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Ide-Cel Behandlung in den mittleren Bereich im Vergleich zu den herangezogenen konventionellen Therapieoptionen einordnen (siehe Tabelle 4-152).

Schwere UE traten in den Leukapherese Analyse-Sets (ITT) der Studien KarMMa und CRB-401 mit einer Inzidenz von 98,5 % und 95,2 % auf und lagen damit über den Inzidenzen der Vergleichskohorten (41,3 % bis 78,9 %) (siehe Tabelle 4-152).

Die Inzidenzraten der UE, SUE und schweren UE nach SOC und PT wurden im Anhang 4-G dargestellt. Es wurden diejenigen UE, SUE und schwere UE nach SOC und PT dargestellt, bei denen sich in der Inzidenz eine Differenz von ≥ 15 %-Punkten zwischen Ide-Cel und der jeweiligen Vergleichskohorte gezeigt hatte. Dabei ist erkennbar, dass Patienten der Leukapherese Analyse-Sets (ITT) der Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 insbesondere eine höhere Inzidenz an UE unabhängig vom Schweregrad und schweren UE für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und den dazugehörigen PT Anämie, Leukopenie, Lymphopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie aufzeigt. In einigen Vergleichen besteht eine niedrigere Inzidenz der PT Periphere sensorische Neuropathie, Bronchitis und Nasopharyngitis in den Leukapherese-Analyse-Sets (ITT) der Ide-Cel Studien. Für SUE gab es keine wesentlichen Unterschiede im Auftreten von Ereignissen zwischen den Vergleichskohorten mit Ausnahme der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort für den Vergleich Ide-Cel vs. EPd.

In den gebildeten Kohorten zum Abgleich des Sicherheitsprofils aus den Studien MM-007, MM-003 und ELOQUENT-3 trat das CAR-T-Zelltherapie spezifischen UESI der Neurotoxizität nicht auf. Das CAR-T-Zellspezifische UESI des Zytokin-Freisetzungssyndroms trat in der Kohorte zum Abgleich des Sicherheitsprofils der Studie MM-007 hingegen bei einem Patienten (im PVd-Arm) auf. Im deskriptiven Vergleich mit den Leukapherese Analyse-Sets der Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 zeigte sich jedoch keine Differenz von ≥ 15 %-Punkten zwischen Ide-Cel und der jeweiligen Vergleichskohorte (siehe Anhang 4-G).

Tabelle 4-152: Ergebnisse des **deskriptiven Vergleichs der Leukapherese Analyse-Sets (ITT) der Studien KarMMa und CRB-401 mit den Kohorten zum Abgleich des Sicherheitsprofils der Studien MM-007, MM-003, und ELOQUENT-3** zur **Verträglichkeit**

	KarMMa (Ide-Cel) Leukapherese Analyse-Set (ITT)		**CRB-401 (Ide-Cel) Leukapherese Analyse-Set (ITT)**		**Kohorte[a] aus MM-007 (PVd)**		**Kohorte[a] aus MM-007 (Vd)**	
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Jegliche UE	136	135 (99,3)	42	42 (100)	63	63 (100)	75	73 (97,3)
SUE	136	99 (72,8)	42	33 (78,6)	63	59 (93,7)	75	53 (70,7)
Schwere UE (CTCAE Grad ≥3)	136	134 (98,5)	42	40 (95,2)	63	40 (63,5)	75	31 (41,3)
	Kohorte[a] aus MM-003 (Pd)		**Kohorte[a] aus MM-003 (HD-Dex)**		**Kohorte[a] aus ELOQUENT-3 (EPd)**		**Kohorte[a] aus ELOQUENT-3 (Pd)**	
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Jegliche UE	290	288 (99,3)	143	142 (99,3)	47	45 (95,7)	38	37 (97,4)
SUE	290	256 (88,3)	143	122 (85,3)	47	32 (68,1)	38	19 (50,0)
Schwere UE (CTCAE Grad ≥3)	290	187 (64,5)	143	79 (55,2)	47	35 (74,5)	38	30 (78,9)

a: Kohorte zum Abgleich des Sicherheitsprofils. Ausfühlichere Beschreibungen der gebildeten Kohoren sind Abschnitt 4.2.5.6.2 zu entnehmen.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Event; EPd: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason; HD-Dex: Hochdosiertes Dexamethason (High Dose Dexamethasone); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; Pd: Pomalidomid + Dexamethason; PVd: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib + Dexamethason

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studien KarMMa, CRB-401, MM-007, MM-003 und ELOQUENT-3 wurden primär in westlichen Industrieländern durchgeführt, in denen der medizinische Versorgungsstandard mit dem in Deutschland vergleichbar ist. Es gibt zudem keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der deskriptiven Vergleiche auch unter Berücksichtigung der demographischen Daten und der Charakteristika der eingeschlossenen Patienten grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.4.3.6 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.

4.3.2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus weiteren 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).

Studie KarMMa

- Studienberichte: Celgene 2020a, 2021
- Publikationen: Munshi 2021
- Studienregistereinträge:
  - ClinicalTrials.gov: ClinicalTrials.gov 2021a
  - EU-Clinical Trials: EU-CTR 2017
  - WHO-ICTRP: WHO ICTRP 2021b

Studie CRB-401

- Studienberichte: Celgene 2020b
- Publikationen: Raje 2019
- Studienregistereinträge:

- ClinicalTrials. gov: ClinicalTrials.gov 2020
- WHO-ICTRP: WHO ICTRP 2021a

Studie NDS-MM-003

- Studienberichte: Celgene 2020c
- Publikationen: Jagannath 2021
- Studienprotokoll für ITC: BMS 2021d

Studie PREAMBLE

- Studienprotokoll: BMS 2020
- Studienprotokoll für ITC: BMS 2021d

Studie MM-007

- Studienberichte: Celgene 2020d
- Publikationen: Richardson 2019
- Studienregistereinträge:
  - ClinicalTrials.gov: ClinicalTrials.gov 2021b
  - EU-Clinical Trials: EU-CTR 2014a
  - WHO-ICTRP: WHO ICTRP 2021c

Studie MM-003

- Studienberichte: Celgene 2013
- Publikation: Miguel 2013
- Studienregistereinträge:
  - ClinicalTrials.gov: ClinicalTrials.gov 2018a
  - EU-Clinical Trials: EU-CTR 2010
  - WHO-ICTRP: WHO ICTRP 2015

Studie ELOQUENT-3

- Studienberichte: BMS 2018
- Publikation: Dimopoulos 2018

- Studienregistereinträge:
  - ClinicalTrials.gov: ClinicalTrials.gov 2016
  - EU-Clinical Trials: EU-CTR 2014b
  - WHO-ICTRP: WHO ICTRP 2020

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 für die Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten angezeigt, die drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines IMiD®, PI und Anti-CD38-Antikörper, erhalten, und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Ide-Cel ist ausgewiesen als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (ein sogenanntes „Orphan Drug“). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, das Ausmaß des Zusatznutzens von Ide-Cel zu quantifizieren. Die hierfür herangezogenen Nachweise werden im Folgenden bezüglich ihrer Aussagekraft beurteilt.

Ide-Cel erfüllte die Voraussetzung der Entwicklung unter dem PRIME-Schema der EMA, das darauf abzielt, die Verfügbarkeit von Arzneimitteln zu beschleunigen, die einen bedeutenden Vorteil gegenüber bestehenden Therapien versprechen, insbesondere in Anwendungsgebieten mit bislang ungedecktem medizinischem Bedarf. Neben der Beratung zum Entwicklungsprogramm für Ide-Cel wurde auch das Design der RWE Studie NDS-MM-003, die auch im Zulassungsverfahren zur Kontextualisierung der Wirksamkeit der Ide-Cel-Therapie herangezogen wurde, mit den Experten der EMA abgestimmt. Mit der derzeit laufenden randomisierten Phase III-Studie BB2121-MM-003 (KarMMa-3) werden voraussichtlich Ende 2025 die Ergebnisse des randomisierten Vergleichs von Ide-Cel mit konventionellen Therapieoptionen bei der Behandlung von mehrfach vorbehandelten Patienten mit rezidivierten und refraktären Multiplen Myelom vorliegen.

Evidenzstufe

Die Bewertung von Ide-Cel in diesem Indikationsgebiet basierte primär auf der pivotalen Studie KarMMa, einer offenen, einarmigen, prospektiven Phase II Studie. Als supportive Evidenz wurde die offene, multizentrische Phase I-Studie CRB-401 herangezogen. Da es sich bei diesen beiden Studien um einarmige Studien handelt, wurden sowohl ITCs als auch deskriptive Vergleiche durchgeführt, um das Ausmaß des Zusatznutzens von Ide-Cel im Vergleich zu konventionellen Therapieoptionen hinsichtlich Mortalität, Morbidität,

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit zu quantifizieren. Für die ITCs zur Bestimmung des Zusatznutzens hinsichtlich der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Ide-Cel wurde die Evidenz der

- Studie CA089-003 (Ide-Cel vs. retrospektive RWE Studie NDS-MM-003),
- Studie CA089-007 (Ide-Cel vs. prospektiven RWE Studie PREAMBLE),
- sowie der ITC Ide-Cel vs. ERRMM Kohorte aus der Nachbeobachtungsphase der RCT MM-007

herangezogen.

Für die Endpunkte der Nutzenkategorie Verträglichkeit wurden, aufgrund der besseren Vergleichbarkeit der Erhebungsstandards für UE innerhalb klinischer Studien, deskriptive Vergleiche auf der Basis

- einer Kohorte aus der RCT OPTIMISMM (MM-007; erhoben während Interventionsphase der klinischen Studie),
- einer Kohorte aus der RCT NIMBUS (MM-003),
- einer Kohorte aus der RCT ELOQUENT-3 (CA204-125)

durchgeführt. Für die oben aufgeführten RCT lagen patientenindividuelle Daten vor, sodass geeignete Kohorten für einen Abgleich des Sicherheitsprofils gegenüber Ide-Cel gebildet werden konnten.

Gemäß § 11 des 2. Kapitels der VerfO des G-BA handelt es sich bei nicht-vergleichenden Studien um Studien des Evidenzlevels IV. Die Studien KarMMa, CRB-401 sowie die RWE Studien NDS-MM-003 und PREAMBLE fallen somit unter Evidenzlevel IV. Da bei den RCT MM-007, MM-003 und ELOQUENT-3 die Randomisierung der Studienteilnehmer aufgebrochen wurde, um möglichst strukturgleiche Kohorten für den deskriptiven Vergleich zu identifizieren, ist die Evidenz aus diesen Studien ebenfalls dem Evidenzlevel IV zuzurechnen.

Die Tatsache, dass sowohl für Ide-Cel als auch für die konventionellen Therapieoptionen mehr als nur eine Studie zur Verfügung steht, erhöht die Robustheit der getroffenen Nutzenaussagen. Dies gilt insbesondere angesichts der für beide Ide-Cel Studien und über die verschiedenen konventionellen Therapieoptionen und unterschiedlichen Analyse- sowie Matching- und Adjustierungsmethoden hinweg konsistenten und hinreichend großen Effektschätzer, die eine Ableitung des Zusatznutzens ermöglichen. Zudem wurde eine annähernde Strukturgleichheit für den ITC durch die Auswahl der Vergleichskohorten auf der Grundlage der wesentlichen Einschlusskriterien der Kohorten der Ide-Cel Studien und der Verteilung der Baseline-Charakteristika gewährleistet.

Studienqualität

Bei den Studien KarMMa und CRB-401 handelt es sich um nicht-randomisierte, einarmige, offene Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studien auf Studien- und Endpunktebene daher nicht angezeigt. Im Hinblick auf die im Indikationsgebiet standardisierte Diagnostik sowie die Verfügbarkeit standardisierter Kriterien zur Überwachung des Krankheitsverlaufs und der Remission können Nutzenaussagen trotz des einarmigen Studiendesigns endpunktspezifisch mit hinreichender Aussagesicherheit getroffen werden. Endpunkte wie das OS sind zudem klar und objektiv bestimmbar. Für die Studien zu Ide-Cel wurden primär, soweit möglich, die Ergebnisse des Leukapherese Analyse-Sets (ITT) herangezogen. Diese Analysepopulation umfasst alle Patienten, die für eine Behandlung mit Ide-Cel vorgesehen waren.

Bei den für die ITCs herangezogenen Studien handelt es sich um retrospektive und prospektive RWE Studien sowie Kohorten aus RCT. Für alle Studien lagen patientenindividuelle Daten vor, sodass eine geeignete Adjustierung für Confounder vorgenommen werden konnte. Die Ermittlung potenzieller Confounder erfolgte systematisch anhand einer Literaturrecherche und unter Einbindung von klinischen Experten (siehe Abschnitt 4.2.5.6). Die der Nutzenbewertung zugrundeliegende Evidenz aus ITCs auf der Basis patientenindividueller Daten stellt somit die beste verfügbare Evidenz für die vorliegende Fragestellung dar und erlaubt – trotz der per se erhöhten Unsicherheit von indirekten Vergleichen ohne Brückenkomparator – zuverlässige Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Ide-Cel im Vergleich zu konventionellen Therapieoptionen.

Validität der Endpunkte

Zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens wurden etablierte patientenrelevante Endpunkte herangezogen, die in den Studien KarMMa und CRB-401 sowie in den Studien für die ITCs nach standardisierten Kriterien erhoben und bewertet wurden. Die Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der Endpunkte sind ausführlich in 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 Anhaltspunkt 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 4.3.2.4.1.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Das AWG des zu bewertenden Arzneimittels Ide-Cel umfasst die Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines IMiD®, PI und Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

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).

Aufgrund der komplexen Pathophysiologie erleiden die meisten Patienten selbst nach einer erfolgreichen Therapie unweigerlich Rezidive und werden zunehmend refraktär auf eingesetzte Wirkstoffe und deren Wirkmechanismen. Daraus ergibt sich ein für das Multiple Myelom typischer Krankheitsverlauf mit einem Wechsel zwischen Remission und Rezidiv, bei dem der Patient wiederholt und in immer kürzeren Abständen behandlungsbedürftig wird und eine Vielzahl von Therapielinien durchläuft. Für Patienten mit fortgeschrittener Myelomerkrankung und Rezidivsituation in späten Therapielinien nimmt das Ansprechen auf eine Therapie und das OS deutlich ab. Das mediane OS liegt prognostisch bei Patienten mit drei Vortherapien, die bereits mit einem IMiD®, PI und Anti-CD38-Antikörper behandelt wurden oder refraktär gegenüber diesen Therapien waren, bei 14,7 Monaten (Jagannath 2021). Zuletzt haben Hämatologen das OS bei Patienten mit drei Vortherapien, die bereits mit einem IMiD®, PI und Anti-CD38-Antikörper behandelt wurden auf lediglich 12 Monate geschätzt (Dhanasiri 2021). Bei Patienten, die bereits dreifach- oder vierfach refraktär sind, liegt das mediane OS bei 9,2 Monaten (Gandhi 2019).

Die Behandlungsoptionen sind vor allem in den späteren Therapielinien zunehmend limitiert und ein etablierter einheitlicher Behandlungsstandard für Patienten, die bereits häufig gegen die verfügbare Therapieoption resistent sind, steht derzeitig nicht zur Verfügung.

Es besteht ein hoher medizinischer Bedarf an neuen Therapieoptionen für die Gruppe von schwer vorbehandelten Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem IMiD®, PI und Anti-CD-38-Antikörper behandelt wurden, um einen nötigen Substanzklassenwechsel vornehmen zu können und zielführend den weiteren Krankheitsverlauf und die Prognose der Patienten erheblich zu verbessern. Zusätzlich stellen der Erhalt oder eine Verbesserung der Lebensqualität, für die langjährig und kontinuierlich therapierte Patienten, weitere wichtige Ziele der Therapie dar.

Ide-Cel ist die erste zugelassene autologe CAR-T-Zelltherapie für die Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms. Mit einem innovativen und neuen Wirkmechanismus kann Ide-Cel die hohen Anforderungen zur Deckung des therapeutischen Bedarfs erfüllen (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2). Aus diesem Grund, und um Ide-Cel als Therapie mit bedeutendem Vorteil gegenüber bereits verfügbaren Therapien in einem AWG mit einem bislang ungedeckten therapeutischen Bedarf schneller zur Verfügung zu stellen, hat die EMA Ide-Cel als Orphan Drug ausgewiesen und im Rahmen des PRIME-Schemas bewertet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Ide-Cel ist ausgewiesen als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (ein sogenanntes „Orphan Drug“). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Für die Beurteilung des Zusatznutzens von Ide-Cel wurden sowohl die Ergebnisse der pivotalen Ide-Cel Studie KarMMa als auch die Ergebnisse der für die Zulassung supportiv dargestellten Studie CRB-401 herangezogen. Bei beiden Studien handelt es sich um nicht-vergleichende Studien. Somit erfolgte die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf der Grundlage mehrerer ITCs. Für die Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde die Evidenz der

- Studie CA089-003 (Ide-Cel vs. retrospektiven RWE Studie NDS-MM-003),
- Studie CA089-007 (Ide-Cel vs. der prospektiven RWE Studie PREAMBLE),
- sowie des ITC Ide-Cel vs. ERRMM Kohorte aus der Nachbeobachtungsphase der RCT MM-007,

herangezogen. Für die drei Studien NDS-MM-003, PREAMBLE und MM-007 liegen dem pU patientenindividuelle Daten vor, anhand welcher geeignete Kohorten für einen ITC gebildet wurden (siehe Tabelle 4-153).

Daten zur Verträglichkeit lagen aus der Studien PREAMBLE und der Studie MM-007 vor. Für die Endpunkte der Nutzenkategorie Verträglichkeit wurden deskriptive Vergleiche gegenüber

- einer Kohorte aus der RCT OPTIMISMM (MM-007; erhoben während Interventionsphase der klinischen Studie),
- einer Kohorte aus der RCT NIMBUS (MM-003),
- einer Kohorte aus der RCT ELOQUENT-3 (CA204-125),

durchgeführt.

Ein adäquater Abgleich der Sicherheitsprofile des Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 gegenüber den oben aufgeführten RCT Kohorten war aufgrund der systematischen Erhebung der Endpunkte zur Verträglichkeit in diesen klinischen Studien möglich. Für diese RCT lagen patientenindividuelle Daten vor, sodass geeignete Kohorten für einen Abgleich des Sicherheitsprofils gegenüber Ide-Cel gebildet werden konnten. Die deskriptiven Vergleiche stellen die bestmögliche Evidenz für einen Abgleich der Sicherheitsprofile von Ide-Cel gegenüber konventionellen Therapieoptionen dar. Für die Endpunkte zur Verträglichkeit ist ein ITC der Ide-Cel Studien gegenüber der RWE Studie PREAMBLE aufgrund der unterschiedlichen Erhebungsstandards für unerwünschte Ereignisse nicht geeignet. Eine Übersicht der herangezogenen Evidenz für die deskriptiven Vergleiche ist in Tabelle 4-153 dargestellt.

Tabelle 4-153: Übersicht der herangezogene Studien für die ITCs und deskriptiven Vergleiche

Vergleich	Herangezogene Evidenz	Intervention und Vergleichstherapie	Nutzenkategorien patientenrelevanter Endpunkte
Indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator (ITCs)			
CA089-003	- KarMMa (BB2121-MM-001)[a] - CRB-401[a] - ERRMM Kohorte aus NDS-MM-003	Ide-Cel vs. konventionelle Therapieoptionen	Mortalität
CA089-007	- KarMMa (BB2121-MM-001)[a] - CRB-401[a] - ERRMM Kohorte aus PREAMBLE	Ide-Cel vs. konventionelle Therapieoptionen	Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Ide-Cel vs. ERRMM Kohorte aus MM-007	- KarMMa (BB2121-MM-001)[a] - CRB-401[a] - ERRMM Kohorte aus OPTIMISMM (MM-007, Nach-beobachtungsphase)	Ide-Cel vs. konventionelle Therapieoptionen	Mortalität

Vergleich	Herangezogene Evidenz	Intervention und Vergleichstherapie	Nutzenkategorien patientenrelevanter Endpunkte
Deskriptive Vergleiche			
Ide-Cel vs. Kohorte aus MM-007 zum Abgleich des Sicherheitsprofils	KarMMa (BB2121-MM-001)[a] CRB-401[a] Kohorte aus OPTIMISMM (MM-007, erhoben während Interventionsphase der klinischen Studie) zum Abgleich des Sicherheitsprofils	Ide-Cel vs. konventionelle Therapieoptionen	Verträglichkeit
Ide-Cel vs. Kohorte aus MM-003 zum Abgleich des Sicherheitsprofils	KarMMa (BB2121-MM-001)[a] CRB-401[a] Kohorte aus NIMBUS (MM-003) zum Abgleich des Sicherheitsprofils	Ide-Cel vs. konventionelle Therapieoptionen	Verträglichkeit
Ide-Cel vs. Kohorte aus ELOQUENT-3 zum Abgleich des Sicherheitsprofils	KarMMa (BB2121-MM-001)[a] CRB-401[a] Kohorte aus ELOQUENT-3 (CA204-125) zum Abgleich des Sicherheitsprofils	Ide-Cel vs. konventionelle Therapieoptionen	Verträglichkeit

a: Für die durchgeführten ITC wurde das jeweilige Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 herangezogen.

Abkürzungen: ERRMM: Eligible RRMM; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITC: Indirect Treatment Comparison (im Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator); vs.: versus

In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ide-Cel gegenüber den konventionellen Therapieoptionen und das abgeleitete Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene zusammengefasst.

Tabelle 4-154: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen auf Endpunktebene aus den ITCs auf der Basis der Studien KarMMa, CRB-401, NDS-MM-003, PREAMBLE und MM-007

Nutzenkategorie	**Ide-Cel vs. Konventionelle Therapieoptionen**		**Ausmaß des Zusatznutzens**
Endpunkt Vergleich	**Median (in Monaten) [95 %-KI] Hazard Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**	
Mortalität: Gesamtüberleben[a] (Hauptanalyse[c])			
KarMMa	23,3 [20,2; 32,1]	-	-
CRB-401	35,3 [24,3; n. b.]	-	-
CA089-003 (KarMMa vs. ERRMM Kohorte der NDS-MM-003)	n. e. [n. e.; n. e.] vs. 13,8 [12,2; 15,4] 0,45 [0,27; 0,75]	0,0021	erheblich
CA089-003 (CRB-401 vs. ERRMM Kohorte der NDS-MM-003)	n. e. [n. e.; n. e.] vs. 13,9 [13,1; 14,7] 0,34 [0,14; 0,81]	0,0153	
CA089-007 (KarMMa vs. ERRMM Kohorte der PREAMBLE)	23,0 [19,6; 32,3] vs. 14,4 [5,3; 21,2] 0,35 [0,15; 0,78]	0,0103	
CA089-007 (CRB-401 vs. ERRMM Kohorte der PREAMBLE)	35,3 [24,3; n. e.] vs. 16,2 [5,5; 21,2] 0,18 [0,06; 0,53]	0,0019	
KarMMa vs. ERRMM Kohorte der Studie MM-007	n. b. [17,9; n. b.] vs. 13,2 [6,1; 15,1] 0,36 [0,19; 0,68]	0,0017	
CRB-401 vs. ERRMM Kohorte der Studie MM-007	n. b. [17,0; n. b.] vs. 13,2 [6,1; 15,1] 0,18 [0,07; 0,43]	0,0002	
Morbidität: Symptomatik[b] (EORTC QLQ-C30 | EORTC QLQ-MY20)			
CA089-007 (KarMMa vs. PREAMBLE) In der Studie KarMMa zeigte sich nach der Behandlung mit Ide-Cel über den Beobachtungszeitraum eine klinisch relevante Verbesserung und Stabilisierung[e] der Symptomskalen beider Fragebögen, wobei bei Fatigue, Schmerz und den Krankheitssymptomen die Verbesserung überwiegt. Lediglich bei einem geringen Anteil der Patienten zeigte sich ein Hinweis auf eine Verschlechterung der krankheits- bzw. möglichen therapieassoziierten Symptomatik nach Behandlung mit Ide-Cel.[f]			nicht quantifizierbar

Nutzenkategorie	Ide-Cel vs. Konventionelle Therapieoptionen		Ausmaß des Zusatznutzens
Endpunkt **Vergleich**	**Median (in Monaten) [95 %-KI]** **Hazard Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**	
Morbidität: Gesundheitszustand[b] (EQ-5D VAS)			
CA089-007 (KarMMa vs. PREAMBLE) In der Studie KarMMa zeigte sich nach der Behandlung mit Ide-Cel über den Beobachtungszeitraum überwiegend eine klinisch relevante Verbesserung oder Stabilisierung[e] der mittleren Scorewerte der EQ-5D VAS und deuteten auf eine klinisch relevante Verbesserung des Gesundheitszustandes hin. Lediglich bei einem geringen Anteil der Patienten zeigte sich ein Hinweis auf eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes nach Behandlung mit Ide-Cel.[f]			nicht quantifizierbar
Morbidität: Gesundheitsbezogene Lebensqualität[b] (EORTC QLQ-C30)			
CA089-007 (KarMMa vs. PREAMBLE) In der Studie KarMMa zeigte sich nach Behandlung mit Ide-Cel über den Beobachtungszeitraum überwiegend eine Verbesserung oder Stabilisierung[e] der mittleren Scorewerte der Lebensqualitätsskalen und deuteten auf eine klinisch relevante verbesserte Gesundheitsbezogene Lebensqualität hin. Lediglich bei einem geringen Anteil der Patienten zeigte sich ein Hinweis auf eine Verschlechterung der Lebensqualität nach Behandlung mit Ide-Cel.[f]			nicht quantifizierbar
Verträglichkeit			
siehe Tabelle 4-155			nicht quantifizierbar

Für die ITCs wurde für die Studien NDS-MM-003, PREAMBLE und MM-007 jeweils der Datenschnitt mit der längsten Nachbeobachtungsdauer herangezogen, sowie für die Studien KarMMa und CRB-401 der Datenschnitt, der die dazu vergleichbarste Nachbeobachtungsdauer aufwies.

a: Die Auswertung der Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte auf Grundlage des jeweiligen Leukapherese Analyse-Sets (ITT) der Studien KarMMa und CRB-401, auf Basis der ERRMM Kohorte der Studien NDS-MM-003, PREAMBLE und MM-007..

b: Die Auswertung der Endpunkte der Nutzenkategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität erfolgte auf Basis der PRO Analysepopulation der Studie KarMMa sowie der ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE.

c: HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell (mit den Faktoren aus dem PS Verfahren als Kovariaten, die im Balance-Check eine SMD von > 0,2 aufwiesen)

d: Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) Analysen

e: Stabilisierung bedeutet in diesem Zusammenhang, dass im Vergleich zu Baseline keine Veränderung auftrat.

f: Die Rücklaufquoten lagen für die Ide-Cel behandelte Population in der Studie KarMMa bis einschließlich Monat zwei bei mindestens 70 % und lassen somit eine potenziell unverzerrte und valide Beurteilung der Ergebnisse zu. Aussagen zur Symptomatik, Gesundheitszustand und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität im weiteren zeitlichen Verlauf sind nur eingeschränkt interpretierbar. Da die Rücklaufquoten für die EORTC Fragebögen und für den EQ-5D-Fragebogen in der Studie PREAMBLE bereits nach Indexdatum und auch im späteren Verlauf unter 50 % blieben, und somit ein indirekter Vergleich keine potenziell unverzerrte und valide Beurteilung der Ergebnisse zulässt, erfolgte eine Darstellung von longitudinalen Daten der Symptomatik, des Gesundheitsstatus und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; 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; ERRMM: Eligible RRMM; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; ITC: Indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator (in diesem Dossier vereinfachend als Indirect Treatment Comparison bezeichnet); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; vs.: versus

Tabelle 4-155: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen; deskriptive Gegenüberstellung der Ergebnisse zur Verträglichkeit aus den Studien KarMMa, CRB-401, MM-007, MM-003 und ELOQUENT-3

Nutzenkategorie								
Endpunkt	**Anteil der Patienten mit Ereignis**							
	Ide-Cel		**Konventionelle Therapieoptionen**					
	KarMMa	**CRB-401**	**MM-007**		**MM-003**		**ELOQUENT-3**	
	Ide-Cel	**Ide-Cel**	**PVd**	**Vd**	**Pd**	**HD-Dex**	**EPd**	**Pd**
Verträglichkeit[a]								
Patienten mit mindestens einem …								
UE, n/N (%)	135/136 (99,3)	42/42 (100)	63/63 (100)	73/75 (97,3)	288/290 (99,3)	142/143 (99,3)	45/47 (95,7)	37/38 (97,4)
SUE, n/N (%)	99/136 (72,8)	33/42 (78,6)	59/63 (93,7)	53/75 (70,7)	256/290 (88,3)	122/143 (85,3)	32/47 (68,1)	19/38 (50,0)
UE CTCAE-Grad ≥ 3[b], n/N (%)	134/136 (98,5)	40/42 (95,2)	40/63 (63,5)	31/75 (41,3)	187/290 (64,5)	79/143 (55,2)	35/47 (74,5)	30/38 (78,9)

a: Die Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit erfolgte auf Basis der Leukapherese Analyse-Sets (ITT) der Studien KarMMa und CRB-401, und der jeweiligen gebildeten Kohorten zum Abgleich des Sicherheitsprofils der Studien MM-007, MM-003 und ELOQUENT-3.

b: Der Schweregrad des Zytokin-Freisetzungssyndroms wurde nach dem überarbeiteten Graduierungssystem von Lee et al. (2014) beurteilt.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EPd: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason; HD-Dex: Hochdosiertes Dexamethason (High Dose Dexamethasone); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; Pd: Pomalidomid + Dexamethason; PVd: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib + Dexamethason

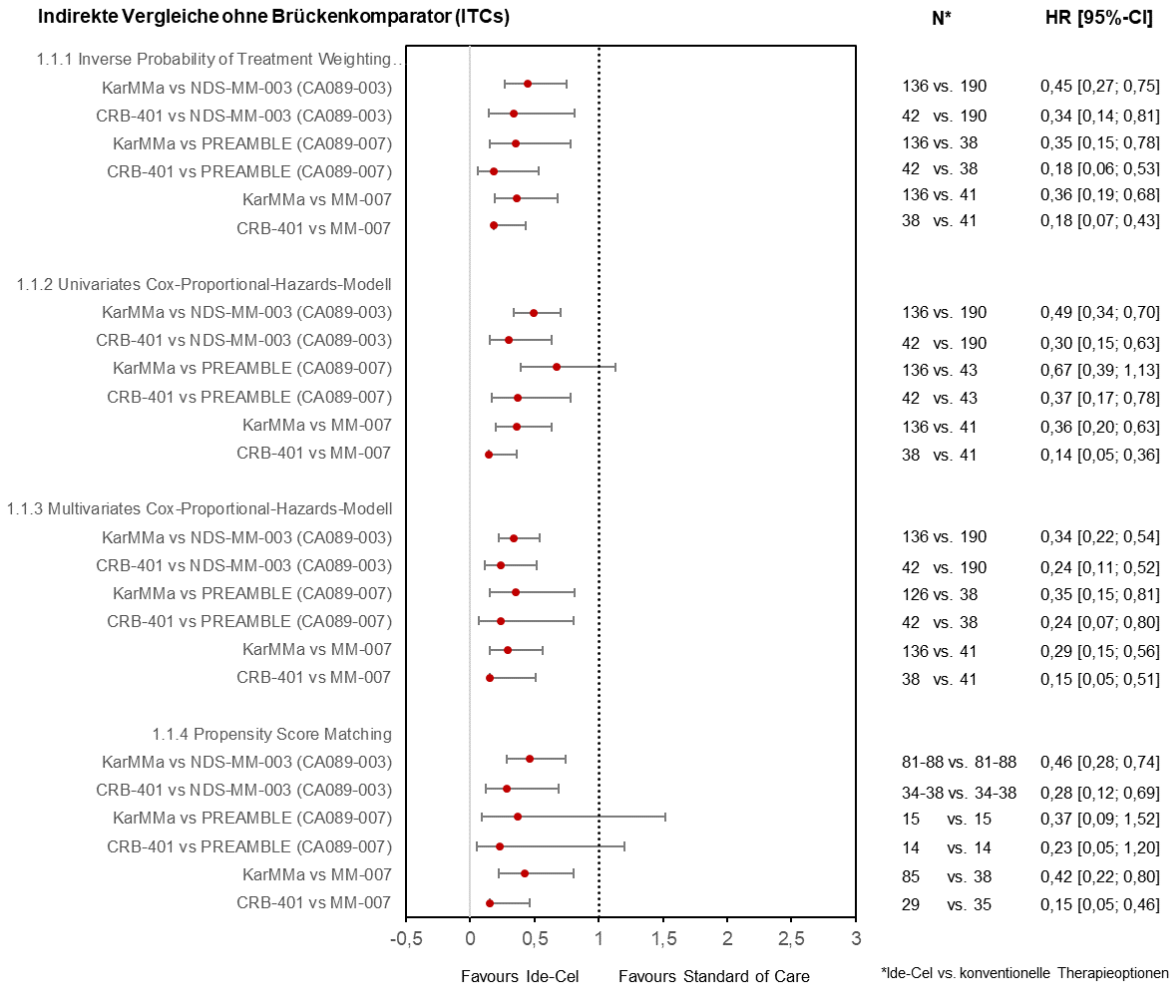


Abbildung 81: Forest Plot für die Zusammenfassung der ITCs für das Gesamtüberleben
CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); HR: Hazard Ratio; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; ITC: Indirect Treatment Comparison (in diesem Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator); N: Anzahl Patienten; vs.: versus

Mortalität

Die Gesamtschau der ITCs zum Gesamtüberleben zeigten auf der Basis der Hauptanalysen (für potenzielle Confounder adjustierten IPTW Analysen) für beide Ide-Cel Studien und über alle externen Vergleichskohorten hinweg jeweils einen erheblichen, statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Ide-Cel im Vergleich zu den konventionellen Therapieoptionen. Das mediane OS von Ide-Cel lag bei den ITCs in Leukapherese Analyse-Sets (ITT) der Studien KarMMa und CRB-401 gegenüber den Studien PREAMBLE und MM-007 zwischen 21 und 35 Monaten und damit um 8,6 bis 21 Monate über dem der Vergleichskohorten. Für alle durchgeführten ITCs nach IPTW Analyse konnten signifikante Effekte mit HR im Bereich von 0,18 bis 0,45 beobachtet werden, d. h. durch Ide-Cel reduzierte sich das Sterberisiko um 55 % bis 82 % (siehe Abbildung 81). Die beobachteten Effekte wiesen eine Größenordnung auf, Verzerrungen, zu denen es aufgrund potenziell unbekannter Confounder kommen kann, ausschließen und eine interpretierbare Schätzung des Effekts und Beurteilung des Zusatznutzens erlauben.

Im ITC nach CA089-003 des Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie KarMMa gegenüber der ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003 zeigte sich ein HR von 0,45 (95 %-KI: [0,27; 0,75]; p=0,0021) und damit ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Ide-Cel im Vergleich zu konventionellen Therapieoptionen. Im ITC nach CA089-003 des Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie CRB-401 und der ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003 zeigte sich ein HR von 0,34 (95 %-KI: [0,14; 0,81]; p=0,0153) und damit ebenfalls ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Ide-Cel im Vergleich zu konventionellen Therapieoptionen. Für die IPTW-Analysen zeigte sich somit eine signifikante Reduktion des Sterberisikos um 55 % bis 66 % mit Ide-Cel gegenüber konventionellen Therapieoptionen (siehe Tabelle 4-154).

Im ITC nach CA089-007 des Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie KarMMa und der ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE zeigte sich für den Endpunkt des OS ein HR von 0,35 (95 %-KI: [0,15; 0,78]; p=0,0103) und damit ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Ide-Cel im Vergleich zu konventionellen Therapieoptionen. Im ITC nach CA089-007 des Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie CRB-401 und der ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE zeigte sich ein HR von 0,18 (95 %-KI: [0,06; 0,53]; p=0,0019) und damit ebenfalls ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Ide-Cel im Vergleich zu konventionellen Therapieoptionen. Für die IPTW-Analysen zeigte sich somit eine signifikante Reduktion des Sterberisikos um 65 % bis 82 % mit Ide-Cel gegenüber konventionellen Therapieoptionen (siehe Tabelle 4-154).

Im ITC des Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie KarMMa gegenüber der ERRMM Kohorte der Studie MM-007 zeigte sich für den Endpunkt OS ein HR von 0,36 (95 %-KI: [0,19; 0,68]; p=0,0017) und damit ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Ide-Cel im Vergleich zu konventionellen Therapieoptionen. Im ITC des Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studie CRB-401 gegenüber der ERRMM Kohorte der Studie MM-007 zeigte sich ein HR von 0,18 (95 %-KI: [0,07; 0,43]; p=0,0002) und damit ebenfalls ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Ide-Cel im Vergleich zu konventionellen Therapieoptionen. Für die IPTW-Analysen zeigte sich somit eine signifikante Risikoreduktion um 64 % bis 82 % mit Ide-Cel gegenüber konventionellen Therapieoptionen (siehe Tabelle 4-154).

In der Gesamtschau lieferten die durchgeführten Sensitivitätsanalysen der verwendeten (Adjustierungs-)Methoden (naive Vergleiche, multivariate Regression, PSM) konsistente Ergebnisse, auch in Bezug auf die Größe des geschätzten Effekts. Für die Sensitivitätsanalysen zeigten sich eine Reduktion des Sterberisikos um 33 % bis 86 % mit Ide-Cel gegenüber konventionellen Therapieoptionen (siehe Abbildung 81).

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Analysen des Gesamtüberlebens ist mittels Forest Plot in Abbildung 81 dargestellt und zeigt die Robustheit des Effektschätzers gegenüber diesbezüglichen Variationen, methodischen Variationen und gegenüber Variationen hinsichtlich der verwendeten Studien auf beiden Seiten des ITCs (Ide-Cel vs. konventionelle Therapieoptionen). Die Konsistenz der Ergebnisse, auch in Bezug auf die Größenordnung der beobachteten Effekte, belegen einen Zusatznutzen für das Gesamtüberleben, der in seinem Ausmaß als **erheblich** einzustufen ist. In diesem Anwendungsgebiet mit stark vorbehandelten

Patienten stellt dies eine bislang durch konventionelle Therapieoptionen nicht erreichte Verlängerung des Gesamtüberlebens dar und führt somit zu einer erheblichen Verbesserung der Prognose für stark vorbehandelte Patienten mit Multiplem Myelom

Eine Betrachtung relevanter Subgruppen unterstützt die beobachteten OS-Effekte der ITCs. Im Leukapherese Analyse-Set der Studie KarMMa lag das OS in der Subgruppe der älteren Patienten (≥ 65 Jahre) im Median bei 29,5 Monaten. In der Subgruppe der Patienten mit Zweifach-Refraktärität bzw. Penta-Refraktärität lag das OS bei einem Median von 22,57 Monaten bzw. 29,54 Monaten und bei Hochrisiko-Patienten mit EMP bei 21,2 Monaten. Während in der Studie CRB-401 ältere und zweifach refraktäre Patienten den Median für das OS zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht hatten, lag der Median des OS für die Subgruppe der Patienten mit EMP bei 37,7 Monaten (siehe Anhang 4-G.

Der in den ITCs gezeigte positive OS-Effekt wird zudem durch zwei weitere wissenschaftliche Publikationen zu Matching-adjustierten indirekten Vergleichen (MAIC) zur Effektivität von Ide-Cel gegenüber konventionellen Therapieoptionen für Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Myelom, die bereits die drei Hauptsubstanzklassen der Myelom-Therapie (IMiD®, PI und Anti-CD38-Antikörper) erhalten haben, unterstützt. Diese zeigen für die Therapie mit Ide-Cel einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Überlebensvorteil (Rodriguez-Otero 2021; Shah 2020).

Der MAIC von Shah et al. (Shah 2020) vergleicht u. a. das Gesamtüberleben von Patienten aus der Studie KarMMa, mit Patienten aus der retrospektiven Studie MAMMOTH, die nach einem Progress unter einer Anti-CD38-Antikörpertherapie eine nachfolgende konventionelle Vergleichstherapie erhalten hatten. Dabei zeigte sich mit einem HR von 0,41 [95 %-KI: 0,28; 0,62] ein Überlebensvorteil für die Patienten der ITT-Population (Enrolled Population) gegenüber Patienten, die nach einem Progress unter einer Anti-CD-38-Antikörper Therapie eine nachfolgende konventionelle Therapieoption erhalten hatten. Für die Ide-Cel behandelte Population (Treated Population) lag der Effektschätzer (HR) bei 0,36 [95 %-KI: 0,2; 0,55] (Shah 2020). Das Risiko zu versterben war somit nach einer Ide-Cel Therapie um 59 % bzw. 64 % verringert im Vergleich zu den Vergleichstherapien. Eine weitere Einordnung des Effektes von Ide-Cel auf das Gesamtüberleben von Patienten mit mindestens drei Vortherapien ermöglicht der MAIC zwischen Ide-Cel und den Therapieoptionen Belantamab-Mafodotin und Selinexor in Kombination mit Dexamethason (Rodriguez-Otero 2021). Hierfür wurden Daten der Studie DREAMM-2 für Belantamab-Mafodotin, der STORM Studie (Teil 2) für Selinexor + Dexamethason sowie der Studie KarMMa für Ide-Cel herangezogen. Dieser MAIC zeigte ebenfalls Effektschätzer, die auf einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Überlebensvorteil für Patienten der Gesamtpopulation (Treated Population) gegenüber einer Therapie mit Belantamab-Mafodotin (HR=0,30 [95 %-KI: 0,17; 0,52] oder Selinexor in Kombination mit Dexamethason (HR=0,58 [95 %-KI: 0,29; 1,16] hinweisen. Für die Ide-Cel behandelte Population (Treated Population) lag der Effektschätzer gegenüber einer Therapie mit Belantamab-Mafodotin bei HR=0,35 [95 %-KI: 0,14; 0,87] und gegenüber einer Therapie mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason bei HR=0,23 [95 %-KI: 0,13; 0,42] (Rodriguez-Otero 2021). Das Sterberisiko war somit nach einer Therapie mit Ide-Cel um 70 % bzw. 65 % gegenüber einer Therapie mit Belantamab-Mafodotin und um 42 % bzw. 77 % gegenüber einer Therapie mit Selinexor verringert.

Auf Basis der im Dossier dargestellten Daten zum OS wird ein Zusatznutzen Ide-Cel im Vergleich zu konventionellen Therapieoptionen mit erheblichem Ausmaß abgeleitet.

Morbidität

Responderanalysen zu den Bewertungszeitpunkten in der Studie KarMMa zeigen, dass über alle Bewertungszeitpunkte, die überwiegende Mehrheit der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung oder Stabilisierung der Symptomskalen der EORTC (56,1 % bis 86,9 % der Patienten nach Monat 1; 70,1 % bis 90,7 % nach Monat 2) und des Gesundheitsstatus, erhoben mittel EQ-5D VAS, (77,8 % nach Monat 1; 76,2 % nach Monat 2) nach Behandlung mit Ide-Cel im Vergleich zur Ausgangssituation (Baseline) berichteten (siehe Tabelle 4-73, Tabelle 4-74, und Tabelle 4-77).

In der Studie KarMMa waren die Rücklaufquoten für die EORTC Fragebögen zur Messung der Symptomatik und Fragebogens EQ-5D VAS zur Messung des Gesundheitszustands mit mehr als 70 % bis zu Monat 2 hinreichend hoch, sodass aussagekräftige und valide Rückschlüsse auf den Einfluss der Therapie mit Ide-Cel auf die Symptomatik und den Gesundheitsstatus der Patienten möglich waren. Lediglich ein geringer Anteil an Patienten berichtete über Verschlechterungen bezüglich der krankheits- bzw. möglichen therapieassoziierten Symptomatik nach einer Behandlung mit Ide-Cel. Aussagen zur Symptomatik im weiteren zeitlichen Verlauf sind nur eingeschränkt interpretierbar. Da die Rücklaufquoten für die EORTC Fragebögen in der Studie PREAMBLE bereits nach Indexdatum und auch im späteren Verlauf unter 50 % blieben, und somit ein indirekter Vergleich keine potenziell unverzerrte und valide Beurteilung der Ergebnisse zulässt, erfolgte eine Darstellung von longitudinalen Daten aus der Studie KarMMa zur Symptomatik und zum Gesundheitsstatus (siehe Abbildung 17 bis Abbildung 26).

Zusammenfassend ist in der Studie KarMMa ab dem ersten Monat nach der Infusion mit Ide-Cel anhand der Symptomskalen des EORTC primär eine klinisch relevante Verbesserung oder Stabilisierung der krankheitsbedingten Symptomatik sowie eine Erhaltung des Gesundheitszustands gegenüber der Ausgangssituation zu Baseline, zu erkennen. Vor dem Hintergrund der progredienten Erkrankung ist dies als positiv zu werten und wird folglich als ein Zusatznutzen eingestuft, der in seinem Ausmaß jedoch nicht zu quantifizieren ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gleiches gilt für die Beurteilung des Zusatznutzens, für den vom Patienten selbstberichteten Endpunkt zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Patienten in der Studie KarMMa berichteten überwiegend ab dem ersten Monat nach der Infusion mit Ide-Cel über klinisch relevante Verbesserungen oder eine Stabilisierung ihrer Lebensqualität und ihres körperlichen, sozialen, emotionalen und kognitiven Funktionsstatus, gemessen anhand der EORTC-Skalen (63,5 % bis 82,2 % der Patienten nach Monat 1; 78,3 % bis 91,6 % nach Monat 2). Da die Rücklaufquoten für die EORTC Fragebögen in der Studie PREAMBLE bereits nach Indexdatum und auch im späteren Verlauf unter 50 % blieben, und somit ein indirekter Vergleich keine potenziell unverzerrte und valide Beurteilung der Ergebnisse zulässt, erfolgte eine Darstellung von longitudinalen Daten aus der Studie KarMMa zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (siehe Abbildung 39 bis Abbildung 45). Vor dem Hintergrund der progredienten Erkrankung und der Therapieziele im vorliegenden AWG ist dies als positiv zu

werden und wird folglich als Zusatznutzen eingestuft, der in seinem Ausmaß nicht zu quantifizieren ist.

Verträglichkeit

In den Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 berichteten alle Patienten der Ide-Cel behandelten Population im Berichtszeitraum von der LDC bis Ende des Follow-Up mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Der Anteil der Patienten mit SUE lag in der Studie KarMMa bei 69,4 % und in der Studie CRB-401 bei 76,3 %. Bei 99,2 % der Patienten in der Studie KarMMa und 97,4 % der Patienten in der Studie CRB-401 Studie traten UE vom CTCAE Grad ≥ 3 auf (siehe Tabelle 4-83). Bei den schweren UE mit CTCAE Grad ≥ 3 handelt es sich mehrheitlich um Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (KarMMa: 97,6 % bzw. CRB-401: 94,7 %), und dabei insbesondere um Neutropenie, Anämie oder Thrombozytopenie (siehe Tabelle 4-88 und Tabelle 4-90). Diese unerwünschten hämatologischen Ereignisse stellen, in der Indikation des Multiplen Myeloms, bekannte und im Versorgungsalltag behandelbare Nebenwirkungen dar. Die häufigsten UE – unabhängig vom Schweregrad – waren Neutropenien (KarMMa: 93,5 % bzw. CRB-401: 92,1 %), das Zytokin-Freisetzungssyndrom (84,7 % bzw. 92,1 %), Anämien (71,8 % bzw. 81,6 %) und Thrombozytopenien (65,3 % bzw. 76,3 %) (siehe Tabelle 4-85). Mit Ausnahme des Zytokin-Freisetzungssyndroms, das mehrheitlich als nicht schwer klassifiziert wurde, wurden die genannten häufigen UE überwiegend als schwer eingestuft (siehe Tabelle 4-88 und Tabelle 4-89).

Zur Darstellung der Verträglichkeit im Vergleich zu konventionellen Therapieoptionen wurden deskriptive Vergleiche zwischen dem Leukapherese Analyse-Set (ITT) der Studien KarMMa und CRB-401 und den Kohorten der RCT MM-007, MM-003 und ELOQUENT-3 durchgeführt. Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads traten über alle Kohorten und Therapieoptionen hinweg ebenso bei nahezu allen Patienten auf (95,7 % bis 100 %). Nach der Therapie mit Ide-Cel traten SUE mit einer Inzidenz von 72,8% bzw. 78,6% in der Studie KarMMa bzw. in der Studie CRB-401 auf und lagen damit im mittleren Bereich im Vergleich zu den herangezogenen konventionellen Therapieoptionen (siehe Tabelle 4-155 und Tabelle 4-152).

Schwere UE mit CTCAE Grad ≥ 3 traten in den Studien KarMMa und CRB-401 häufiger als bei den konventionellen Therapieoptionen auf (Tabelle 4-155) und umfassen insbesondere Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, wie Anämien, Leukopenien, Lymphopenien, Neutropenien und Thrombozytopenien. Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems stellen keine neuen, unerwarteten Toxizitäten dar und treten auch bei konventionellen Therapieoptionen auf (siehe Anhang 4-G). Im Vergleich zu den betrachteten, konventionellen Therapieoptionen treten sensorische Neuropathien unter der Behandlung mit Ide-Cel seltener auf (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.7 und Anhang 4-G).

Insbesondere das Zytokin-Freisetzungssyndrom und die Neurotoxizität stellen CAR-T-Zelltherapiespezifische UESI dar und traten unabhängig vom Schweregrad in der Studie KarMMa und in der Studie CRB-401 bei > 70,0 % der Patienten in der Ide-Cel behandelten Population im Berichtszeitraum von der LDC bis Ende des Follow-Up auf (siehe

Tabelle 4-90 und Tabelle 4-91). Als schwerwiegende UESI und schwere UESI mit CTCAE Grad ≥ 3 traten das Zytokin-Freisetzungssyndrom und Neurotoxizität – Breit im selben Berichtszeitraum deutlich seltener auf. Schwerwiegende UESI wurden für das Zytokin-Freisetzungssyndrom für 16,1 % bzw. 17,7 % der Patienten und Neurotoxizität – Breit für 18,4 % bzw. 7,9 % der Studie KarMMa und CRB-401 berichtet. Schwere UESI mit (CTCAE) Grad ≥ 3 wurden für das Zytokin-Freisetzungssyndrom für 5,6 % bzw. 9,7 % der Patienten und Neurotoxizität – Breit für 14,5 % bzw. 18,4 % der Patienten in der Studie KarMMa und CRB-401 berichtet (siehe Tabelle 4-155 und Tabelle 4-93). Demzufolge wurde in beiden Ide-Cel Studien das Zytokin-Freisetzungssyndroms mehrheitlich als nicht schwer klassifiziert.

In der Zusammenschau zeigte sich für Ide-Cel ein für eine CAR-T-Zelltherapie erwartbares, bekanntes und handhabbares Sicherheitsprofil, welches CAR-T-Zelltherapie charakteristische Nebenwirkungen umfasst, die sich primär auf einen zeitlich begrenzten Zeitraum nach der Infusion von Ide-Cel beschränken und reversibel sind. Die mediane Zeit bis zur Rückbildung von Neutropenien mit CTCAE Grad 3 oder 4 betrug in der Ide-Cel behandelten Population der Studie KarMMa über alle Dosisstufen 2,0 Monate. Die mediane Zeit bis zur Rückbildung von Thrombozytopenien mit CTCAE Grad 3 oder 4 betrug in der Ide-Cel behandelten Population der Studie KarMMa über alle Dosisstufen hinweg 3,0 Monate (Celgene 2021). Die CAR-T-Zelltherapiespezifischen unerwünschten Ereignisse des Zytokin-Freisetzungssyndroms und der Neurologische Toxizität – Fokussiert traten in der Studie KarMMa (unabhängig vom Schweregrad, über alle Dosisstufen hinweg) mit einer medianen Dauer von lediglich 5 bzw. 4 Tagen auf (Celgene 2021). Die deskriptiven Vergleiche stellen die beste verfügbare Evidenz hinsichtlich der Vergleiche der Verträglichkeit dar, sind aufgrund des deskriptiven Charakters und aufgrund von Unterschieden in den Patientencharakteristika zwischen den Kohorten der Ide-Cel Studien KarMMa und CRB-401 und den gebildeten Kohorten zum Abgleich des Sicherheitsprofils der Studien MM-007, MM-003 und ELOQUENT-3 jedoch nur eingeschränkt interpretierbar. Anhand der deskriptiven Vergleiche können in der Folge nur eingeschränkt Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens gegenüber konventioneller Therapieoptionen getroffen werden.

Zusammenfassend lässt sich auf der Basis der vorgelegten Evidenz der Zusatznutzen von Ide-Cel auch in seinem Ausmaß quantifizieren. Für Ide-Cel zeigt sich für erwachsene Patienten mit rezidiviertem refraktärem multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines IMiD®, eines PI und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, gegenüber konventionellen Therapieoptionen in der patientenrelevanten Endpunktkategorie

- **Mortalität:** eine erhebliche, bisher nicht erreichte Verlängerung des Gesamtüberlebens auf Basis statistisch signifikanter Vorteile gegenüber konventionellen Therapieoptionen,

- **Morbidität:** insgesamt eine klinisch relevante Stabilisierung oder Verbesserung der krankheitsbezogenen Symptome und des Gesundheitszustandes, basierend auf den Ergebnissen longitudinaler Erhebungen patientenberichteter Endpunkte aus der Studie KarMMa,

- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität:** insgesamt eine klinisch relevante Stabilisierung oder Verbesserung auf den EORTC-Lebensqualitäts- und Funktionsskalen,

- **Verträglichkeit:** ein für eine CAR-T-Zelltherapie erwartbares und bekanntes Sicherheitsprofil mit unerwünschten Ereignissen, die insgesamt gut handhabbar waren.

Insgesamt ergibt sich aus den vorliegenden Ergebnissen ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen für Ide-Cel gegenüber den konventionellen Therapieoptionen.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten **4.3.1** und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4- 1: 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 drei 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.

Ide-Cel ist ausgewiesen als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (ein sogenanntes „Orphan Drug"). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Als Vergleichstherapie zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist der Vergleichsarm der zulassungsbegründenden Studien heranzuziehen. Da die Zulassung von Ide-Cel ausschließlich auf nicht-vergleichenden Studien beruht, wurden zur Einordnung und Quantifizierung des medizinischen Nutzens indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator (im Dossier vereinfachend als ITCs bezeichnet) gegenüber konventionellen Therapieoptionen herangezogen.

Hierfür wurden unterschiedliche Datenquellen verwendet, die teilweise bereits im Zulassungsverfahren zur Einordnung des Therapieeffektes von Ide-Cel vorgelegt wurden und die geeignet sind, konventionelle Therapieoptionen abzubilden. Für alle Vergleichskohorten lagen patientenindividuelle Daten vor. So war eine Adjustierung für wichtige Confounder möglich, um eine hinreichende Strukturgleichheit zwischen den Populationen herzustellen. Die Identifikation relevanter Confounder erfolgte systematisch und unter Einbindung von Experten und war ebenso wie der ITC a priori in einem Studienprotokoll und einem SAP festgelegt worden. Präspezifizierte Sensitivitätsanalysen demonstrieren die Robustheit der Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

Das Ausmaß des Zusatznutzen von Ide-Cel gegenüber konventionellen Therapieoptionen kann somit über die im Dossier dargestellten ITCs bewertet werden

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[20], Molenberghs 2010[21]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[22]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[23]) 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.

[20] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[21] 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.
[22] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[23] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Aaronson N. K., Ahmedzai S., Bergman B. et al. 1993. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology.* Journal of the National Cancer Institute 85 (5), S. 365–376.
2. 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. 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.
4. Bristol-Myers Squibb Company (BMS) 2018. *Elotuzumab. Final Clinical Study Report for Study CA204125 (AN OPEN LABEL, RANDOMIZED PHASE 2 TRIAL OF POMALIDOMIDE/DEXAMETHASONE WITH OR WITHOUT ELOTUZUMAB IN RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA).* [Data on file].
5. Bristol-Myers Squibb Company (BMS) 2020. *Observational Study Protocol CA204008 (PROSPECTIVE RESEARCH ASSESSMENT IN MULTIPLE MYELOMA: AN OBSERVATIONAL EVALUATION (PREAMBLE)).* [Data on file].
6. Bristol-Myers Squibb Company (BMS) 2021a. *Confounder Selection Report - Confounders Selected For The Assessment Of Comparative Effectiveness Of Ide-Cel In Clinical Trials In Subjects With Relapsed And Refractory Multiple Myeloma Versus Real-World Cohorts For the German Health Technology Assessment (AMNOG).*
7. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2019. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Elotuzumab (EMPLICITI®)*: *Modul 4 B*. Stand 19.09.2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3348/2019-09-19_Modul4B_Elotuzumab.pdf, abgerufen am: 13.12.2021.
8. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2021b. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Elotuzumab (EMPLICITI®)*: *Modul 4B*. Stand 30.06.2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4897/2021_06_30_Modul4B_Elotuzumab.pdf, abgerufen am: 13.12.2021.
9. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2021c. *Fachinformation ABECMA® 260–500 x 10^6 Zellen Infusionsdispersion*: *Stand November 2021*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 30.11.2021.
10. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2021d. *Observational Study Protocol CA089-003: ASSESSMENT OF THE COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF IDE-CEL IN CLINICAL TRIALS OF PATIENTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (MM) VERSUS REAL-WORLD PATIENTS IN NDS-MM-003 (KARMMA-RW).* [Data on file].

11. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2021e. *Observational Study Protocol CA089-007: ASSESSMENT OF THE COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF IDE-CEL IN CLINICAL TRIALS OF PATIENTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (MM) VERSUS REAL-WORLD PATIENTS IN PREAMBLE*. [Data on file].

12. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2021f. *Statistical Analysis Plan: Assessment Of Comparative Effectiveness Of Ide-Cel In Clinical Trials In Subjects With Relapsed And Refractory Multiple Myeloma Versus Real-World Cohorts For the German Health Technology Assessment (AMNOG)*. [Data on file].

13. Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz (BMJV) 2021. *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: 13.12.2021.

14. 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.

15. Celgene Corporation (Celgene) 2013. *Pomalidomide (CC-4047). Clinical Study Report CC-4047-MM-003(A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY TO COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF POMALIDOMIDE IN COMBINATION WITH LOW-DOSE DEXAMETHASONE VERSUS BORTEZOMIB AND LOW-DOSE DEXAMETHASONE VERSUS HIGH-DOSE DEXAMETHASONE IN SUBJECTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA)*. [Data on file].

16. Celgene Corporation (Celgene) 2020a. *Idecabtagene Vicleucel. Clinical Study Report BB2121-MM-001. A PHASE 2, MULTICENTER STUDY TO DETERMINE THE EFFICACY AND SAFETY OF BB2121 IN SUBJECTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA. Data cutoff: 16 Oct 2019*. [Data on file].

17. Celgene Corporation (Celgene) 2020b. *Idecabtagene Vicleucel. Clinical Study Report CRB-401 (A PHASE 1 STUDY OF BB2121 IN BCMA-EXPRESSING MULTIPLE MYELOMA)*. [Data on file].

18. Celgene Corporation (Celgene) 2020c. *Idecabtagene Vicleucel. Real World Evidence Report NDS-MM-003 (A GLOBAL, NON-INTERVENTIONAL, RETROSPECTIVE, MULTI-CENTER STUDY TO GENERATE REAL-WORLD EVIDENCE OF SUBJECTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA WITH PRIOR EXPOSURE TO AN ANTI-CD38 ANTIBODY)*. [Data on file].

19. Celgene Corporation (Celgene) 2020d. *Pomalidomide (CC-4047). Clinical Study Report CC-4047-MM-007 (A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY TO COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF POMALIDOMIDE, BORTEZOMIB AND LOW-DOSE DEXAMETHASONE VERSUS BORTEZOMIB AND*

LOW-DOSE DEXAMETHASONE IN SUBJECTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA). [Data on file].

20. Celgene Corporation (Celgene) 2021. *Idecabtagene Vicleucel (Ide-Cel, B2121). Clinical Study Report BB2121-MM-001. A PHASE 2, MULTICENTER STUDY TO DETERMINE THE EFFICACY AND SAFETY OF BB2121 IN SUBJECTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA). Data cutoff: 21 Dec 2020*. [Data on file].
21. Celgene GmbH 2015. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Pomalidomid (IMNOVID®)*: *Modul 4A*. Stand 29.09.2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1164/2015-09-29_Modul4A_Pomalidomid.pdf, abgerufen am: 13.12.2021.
22. Celgene GmbH 2019. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Pomalidomid (IMNOVID®)*: *Modul 4A*. Stand 06.06.2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3116/2019-06-06_Modul4A_Pomalidomid.pdf, abgerufen am: 13.12.2021.
23. Celgene GmbH 2021. *Confounder Adjustment in RRMM in Indirect Treatment Comparisons (ITCs): Literature Review Report*.
24. 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.
25. ClinicalTrials.gov 2016. *NCT02654132: An Investigational Immuno-therapy Trial of Pomalidomide and Low-dose Dexamethasone With or Without Elotuzumab to Treat Refractory and Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (ELOQUENT-3)*. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02654132?term=NCT02654132&draw=2&rank=1, abgerufen am: 02.11.2021.
26. ClinicalTrials.gov 2018a. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Pomalidomide in Combination With Low-Dose Dexamethasone Versus High-Dose Dexamethasone in Subjects With Refractory Multiple Myeloma or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and Companion Study (NIMBUS)*: *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01311687*. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01311687?term=NCT01311687&draw=2&rank=1, abgerufen am: 02.11.2021.
27. ClinicalTrials.gov 2018b. *Prospective Research Assessment in Multiple Myeloma: An Observational Evaluation (PREAMBLE) (PREAMBLE)*: *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01838512*. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01838512?term=PREAMBLE&draw=2&rank=1, abgerufen am: 02.11.2021.
28. ClinicalTrials.gov 2020. *Study of bb2121 in Multiple Myeloma*: *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02658929*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02658929, abgerufen am: 02.11.2021.
29. ClinicalTrials.gov 2021a. *Efficacy and Safety Study of bb2121 in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (KarMMa)*: *ClinicalTrials.gov Identifier:*

NCT03361748. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361748, abgerufen am: 02.11.2021.

30. ClinicalTrials.gov 2021b. *Safety and Efficacy of Pomalidomide, Bortezomib and Low-dose Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (OPTIMISMM)*: *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01734928*. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01734928?term=NCT01734928&draw=2&rank=1, abgerufen am: 02.11.2021.
31. Cocks K. und Buchanan J. 2015. *(2063) 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.
32. 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.
33. 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.
34. Cocks K., King M. T., Velikova G. et al. 2012. *Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30.* European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 48 (11), S. 1713–1721.
35. 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.
36. 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.
37. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) 2018. *Multiples Myelom*: *Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen*. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html, abgerufen am: 12.11.2021.
38. Dhanasiri S., Hollier-Hann G., Stothard C. et al. 2021. *Treatment Patterns and Outcomes in Triple-Class Exposed Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: Findings From the Multinational ITEMISE Study.* Clinical therapeutics 2021 (November 2021), S. 1-17.

39. Dietzfelbinger H.und Straka C. 2017. *Kapitel: Geschichte des multiplen Myeloms, S. 1–5, in: Tumorzentrum München (Hrsg.), MANUAL Multiples Myelom - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*, 5. Aufl. W. Zuckschwerdt Verlag, München.

40. Dimopoulos M. A., Dytfeld D., Grosicki S. et al. 2018. *Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma.* The New England journal of medicine 379 (19), S. 1811–1822.

41. Dimopoulos M. A., Orlowski 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.

42. Ecker + Ecker GmbH (Ecker + Ecker) 2021. *Confounder in der Indikation Multiples Myelom: Identifizierung und Bewertung der Relevanz mit Hilfe von Experteninterviews (Bericht für Celgene | A Bristol Myers Squibb Company)*.

43. EU-Clinical Trials (EU-CTR) 2010. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label Study to Compare the Efficacy and Safety of Pomalidomide in Combination with Low-Dose Dexamethasone versus High-Dose Dexamethasone in Subjects with Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma*: *EudraCT Number: 2010-019820-30*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019820-30/GR, abgerufen am: 02.11.2021.

44. EU-Clinical Trials (EU-CTR) 2014a. *A phase 3, multicenter, randomized,open-label study to compare the efficacy and safety of pomalidomide, bortezomib and low-dose dexamthasone versus bortezomib and low-dose dexamethasone in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma*: *EudraCT Number: 2014-000268-17*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-000268-17, abgerufen am: 02.11.2021.

45. EU-Clinical Trials (EU-CTR) 2014b. *An Open Label, Randomized Phase 2 Trial of Pomalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.*: *EudraCT Number: 2014-003282-19*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003282-19/GR, abgerufen am: 02.11.2021.

46. EU-Clinical Trials (EU-CTR) 2017. *A phase 2, multicenter study to determine the efficacy and safety of bb2121 in subjects with relapsed and refractory multiple myeloma*: *EudraCT Number: 2017-002245-29*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002245-29/DE, abgerufen am: 02.11.2021.

47. European Medicines Agency (EMA) 2017. *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*: *Stand 22 September 2017, EMA/CHMP/205/95 Rev 5, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-anticancer-medicinal-products-man, abgerufen am: 02.11.2021.

48. 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.

49. 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: 02.11.2021.

50. 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.

51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016a. *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/39-261-2533/2016-03-17_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-193_BAnz.pdf, abgerufen am: 02.11.2021.

52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016b. *Tragende Grüde 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: 02.11.2021.

53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016c. *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: 02.11.2021.

54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019a. *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/39-261-4063/2019-12-05_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-456_BAnz.pdf, abgerufen am: 02.11.2021.

55. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019b. *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: 02.11.2021.

56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020a. *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/39-261-4241/2020-04-02_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-490_BAnz.pdf, abgerufen am: 02.11.2021.

57. 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 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: 02.11.2021.

58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020c. *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/40-268-6478/2020-04-02_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-490_TrG.pdf, abgerufen am: 02.11.2021.

59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. *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 den Beschluss vom15. Juli 2021, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 27.08.2021 B6, in Kraft getreten am 28. August 2021*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2597/VerfO_2021-07-15_iK-2021-08-28.pdf, abgerufen am: 02.11.2021.

60. Harousseau J.-L., Attal M. und Avet-Loiseau H. 2009. *The role of complete response in multiple myeloma.* Blood 114 (15), S. 3139–3146.

61. 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.

62. 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.

63. 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.

64. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015. *Pomalidomid –Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*: *IQWiG-Berichte – Nr. 351*. Stand 23.12.2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1166/2015-12-23_A15-42_Pomalidomid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, abgerufen am: 02.11.2021.

65. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019a. *Elotuzumab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: *IQWiG-Berichte – Nr. 857*. Stand 20.12.2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3349/2019-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Elotuzumab_D-490.pdf, abgerufen am: 02.11.2021.

66. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019b. *Pomalidomid (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*: *IQWiG-Berichte – Nr. 814*. Stand 12.09.2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3117/2019-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Pomalidomid-D-456.pdf, abgerufen am: 02.11.2021.
67. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. *Konzept für Anwendungsbegleitende Datenerhebung Onasemnogen-Abeparvovec - Rapid Report - Version 1.0*: *A20-61*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a20-61_anwendungsbegleitende-datenerhebung-onasemnogen-abeparvovec_rapid-report_v1-0.pdf?rev=176594, abgerufen am: 19.11.2021.
68. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021. *Elotuzumab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*: *IQWiG-Berichte – Nr. 1210*. Stand 29.09.2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4899/2021-07-01_Nutzenbewertung-IQWIG_Elotuzumab_D-708.pdf, abgerufen am: 18.11.2021.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.

76. Lonial S. und Anderson K. C. 2014. *Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma.* Leukemia 28 (2), S. 258–268.

77. 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.

78. Miguel J. S., Weisel K., Moreau P. et al. 2013. *Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial.* The Lancet Oncology 14 (11), S. 1055–1066.

79. Munshi N. C., Anderson L. D., Shah N. et al. 2021. *Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.* The New England journal of medicine 384 (8), S. 705–716.

80. 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.

81. 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.

82. 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.

83. Raje N., Berdeja J., Lin Y. et al. 2019. *Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.* The New England journal of medicine 380 (18), S. 1726–1737.

84. Richardson P. G., Oriol A., Beksac M. et al. 2019. *Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial.* The Lancet Oncology 20 (6), S. 781–794.

85. Rodriguez-Otero P., Ayers D., Cope S. et al. 2021. *Matching adjusted indirect comparisons of efficacy outcomes for idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121) versus selinexor + dexamethasone and belantamab mafodotin in relapsed and refractory multiple myeloma.* Leukemia & lymphoma 2021, S. 1–10.

86. 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, abgerufen am: 13.12.2021.

87. Schwenkglenks M. und Matter-Walstra K. 2016. *Is the EQ-5D suitable for use in oncology? An overview of the literature and recent developments.* Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research 16 (2), S. 207–219.

88. Shah N., Ayers D., Davies F. E. et al. 2020. *A Matching-Adjusted Indirect Comparison of Efficacy Outcomes for Idecabtagene Vicleucel (ide-cel, bb2121), a Bcma-Directed CAR T*

Cell Therapy Versus Conventional Care in Triple-Class-Exposed Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. Blood 136 (Supplement 1), S. 6–7.

89. 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.

90. 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.

91. World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) 2015. *EUCTR2010-019820-30-BE: A phase 3 open-label study to compare the efficacy and safety of pomalidomide plus low-dose dexamethasone to high-dose dexamethasone in refractory or refractory/relapsed multiple myeloma subjects*. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019820-30-BE, abgerufen am: 02.11.2021.

92. World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) 2020. *NCT02654132: An Investigational Immuno-therapy Trial of Pomalidomide and Low-dose Dexamethasone With or Without Elotuzumab to Treat Refractory and Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (ELOQUENT-3)*. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02654132, abgerufen am: 02.11.2021.

93. World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) 2021a. *CRB-401 A Phase 1 Study of bb2121 in BCMA-Expressing Multiple Myeloma*: *NCT02658929*. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02658929, abgerufen am: 02.11.2021.

94. World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) 2021b. *Efficacy and Safety Study of bb2121 in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma KarMMa*: *NCT03361748*. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03361748, abgerufen am: 02.11.2021.

95. World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) 2021c. *NCT01734928: Safety and Efficacy of Pomalidomide, Bortezomib and Low-dose Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma OPTIMISMM*. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01734928, abgerufen am: 02.11.2021.

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[24]] – 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

[24] 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

Siehe Suche nach weiteren Untersuchungen.

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.11.2021	
Zeitsegment	1974 to 2021 November 01	
Suchfilter	Kein Filter	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Multiple Myeloma/	84100
2	exp Plasmacytoma/	2163
3	(multiple* adj1 myelom*).mp.	92934
4	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*) or ((plasma cell or plasmacell) adj1 neoplasm*) or ((plasma cell or plasmacell) adj1 dyscrasia)).mp.	6067
5	myelomatos#s.mp.	525
6	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	110
7	plasm##ytom*.mp.	14898
8	or/1-7	104300
9	exp "bb 2121"/	116
10	Abecma.mp.	5
11	idecabtagen* vicleucel.mp.	124
12	ide-cel.mp.	55
13	(bb2121 or "bb 2121").mp.	120
14	or/9-13	162
15	8 and 14	152
16	remove duplicates from 15	133

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	02.11.2021
Zeitsegment	1974 to 2021 November 01
Suchfilter	Kein Filter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Multiple Myeloma/	43864
2	exp Plasmacytoma/	8721
3	(multiple* adj1 myelom*).mp.	55598
4	(((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*) or ((plasma cell or plasmacell) adj1 neoplasm*) or ((plasma cell or plasmacell) adj1 dyscrasia)).mp.	4442
5	myelomatos#s.mp.	776
6	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	233
7	plasm##ytom*.mp.	11700
8	or/1-7	65472
9	idecabtagen* vicleucel.mp.	22
10	Abecma.mp.	1
11	ide-cel.mp.	9
12	(bb2121 or "bb 2121").mp.	9
13	or/9-12	26
14	8 and 13	24
15	remove duplicates from 14	22

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	02.11.2021
Zeitsegment	Sep 2021
Suchfilter	Kein Filter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Multiple Myeloma/	1706
2	exp Plasmacytoma/	86
3	(multiple* adj1 myelom*).mp.	5865
4	(((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*) or ((plasma cell or plasmacell) adj1 neoplasm*) or ((plasma cell or plasmacell) adj1 dyscrasia)).mp.	680
5	myelomatos#s.mp.	36
6	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	7
7	plasm##ytom*.mp.	332
8	or/1-7	6035

9	idecabtagen* vicleucel.mp.	4
10	Abecma.mp.	0
11	ide-cel.mp.	4
12	(bb2121 or "bb 2121").mp.	7
13	or/9-11	8
14	8 and 13	8
15	remove duplicates from 134	8

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Siehe Suche nach weiteren Untersuchungen.

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

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	02.11.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Idecabtagene vicleucel OR Abecma OR Ide-Cel OR bb2121 OR "bb 2121"
Treffer	26

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	02.11.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Idecabtagene vicleucel OR Abecma OR Ide-Cel OR bb2121 OR "bb 2121"
Treffer	9

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU-Clinical Trials
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.11.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	"Idecabtagene vicleucel" OR "Abecma" OR "Ide-Cel" OR "bb2121" OR "bb 2121"
Treffer	4

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

Nicht zutreffend.

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

1. Anonymous 2021. *Correction to: Matching-adjusted indirect comparison of efficacy outcomes for ciltacabtagene autoleucel in CARTITUDE-1 versus idecabtagene vicleucel in KarMMa for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma*. Current Medical Research and Opinion.
   Ausschlussgrund: A5

2. 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.
   Ausschlussgrund: A2

3. Martin, T., Usmani, S. Z., Schecter, J. M. et al. 2021. *Matching-adjusted indirect comparison of efficacy outcomes for ciltacabtagene autoleucel in CARTITUDE-1 versus idecabtagene vicleucel in KarMMa for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma*. Current Medical Research and Opinion, 37(10), S. 1779–1788.
   Ausschlussgrund: A2

4. Rodriguez-Otero P., Ayers D., Cope S. et al. 2021. *Matching adjusted indirect comparisons of efficacy outcomes for idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121) versus selinexor + dexamethasone and belantamab mafodotin in relapsed and refractory multiple myeloma*. Leukemia & lymphoma 2021, S. 1–10.
Ausschlussgrund: A5

5. Zhang, L., Shen, X., Yu, W. et al. 2021. *Comprehensive meta-analysis of anti-BCMA chimeric antigen receptor T-cell therapy in relapsed or refractory multiple myeloma*. Annals of Medicine, 53(1), S. 1547–1559.
Ausschlussgrund: A8

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

Nicht zutreffend.

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

1. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study of BCMA CAR-T in Multiple Myeloma: NCT03559764.* Studiennummer des Sponsors: BCMA CAR T-HNRM-01. Allife Medical Science and Technology Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559764, abgerufen am: 02.11.2021.
   Ausschlussgrund: A1.
2. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Clinical Research of BCMA-Targeted CAR-T in B Cell Malignancies: NCT02954445*. Studiennummer des Sponsors: TMMU-BTC-009. Southwest Hospital, China (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954445, abgerufen am: 02.11.2021.
   Ausschlussgrund: A1.
3. ClinicalTrialsGOV 2019. *BCMA Chimeric Antigen Receptor Expressing T Cells in Multiple Myeloma: NCT03093168*. Studiennummer des Sponsors: Anti-BCMA CART. The Second Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093168, abgerufen am: 02.11.2021.
   Ausschlussgrund: A1.

4. ClinicalTrialsGOV 2019. *Study of T Cells Targeting B-Cell Maturation Antigen for Previously Treated Multiple Myeloma: NCT02215967*. Studiennummer des Sponsors: 140168 14-C-0168. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02215967, abgerufen am: 02.11.2021.
   Ausschlussgrund: A2.
5. ClinicalTrialsGOV 2020. *Anti-BCMA CAR-T Cell Therapy for the R/R Multiple Myeloma: NCT04637269*. Studiennummer des Sponsors: BCMA CAR-T cell. Xinqiao Hospital of Chongqing (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04637269, abgerufen am: 02.11.2021.
   Ausschlussgrund: A2.
6. ClinicalTrialsGOV 2020. *Efficacy and Safety Study of bb2121 Versus Standard Regimens in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM): NCT03651128 / 2018-001023-38*. Studiennummer des Sponsors: BB2121-MM-003 U1111-1217-9988. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03651128, abgerufen am: 02.11.2021.
   Ausschlussgrund: A9.
7. ClinicalTrialsGOV 2020. *Longterm Follow-up of Subjects Treated With bb2121: NCT02786511*. Studiennummer des Sponsors: LTF-305. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02786511, abgerufen am: 02.11.2021.
   Ausschlussgrund: A9.
8. ClinicalTrialsGOV 2021. *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*. Studiennummer des Sponsors: PBCAR269A-01. Precision BioSciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04171843, abgerufen am: 02.11.2021.
   Ausschlussgrund: A2.
9. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study to Evaluate the Safety of bb2121 in Subjects With High Risk, Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): NCT04196491*. Studiennummer des Sponsors: BB2121-MM-004 U1111-1243-5088. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04196491, abgerufen am: 02.11.2021.
   Ausschlussgrund: A1.
10. ClinicalTrialsGOV 2021. *An Efficacy and Safety Study of bb2121 in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and in Subjects With High-Risk Multiple Myeloma: NCT03601078 / 2018-000264-28*. Studiennummer des Sponsors: BB2121-MM-002 U1111-1216-4209. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601078, abgerufen am: 02.11.2021.
   Ausschlussgrund: A9.
11. ClinicalTrialsGOV 2021. *BCMA Chimeric Antigen Receptor Expressing T Cells Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: NCT03943472*. Studiennummer des Sponsors: Anti-BCMA CART. Hrain Biotechnology Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03943472, abgerufen am: 02.11.2021.
   Ausschlussgrund: A1.
12. ClinicalTrialsGOV 2021. *BCMA-directed CAR-T Cell Therapy in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: NCT04318327*. Studiennummer des Sponsors: CADPT07A12101. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04318327, abgerufen am: 02.11.2021.
   Ausschlussgrund: A2.

13. ClinicalTrialsGOV 2021. *BCMA-Specific CAR T-Cells Combined With a Gamma Secretase Inhibitor (JSMD194) to Treat Relapsed or Persistent Multiple Myeloma: NCT03502577*. Studiennummer des Sponsors: 9952 NCI-2018-00514 P30CA015704 RG9218033. Fred Hutchinson Cancer Research Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03502577, abgerufen am: 02.11.2021.
    Ausschlussgrund: A1.
14. ClinicalTrialsGOV 2021. *CXCR4 Modified Anti-BCMA CAR T Cells for Multiple Myeloma: NCT04727008*. Studiennummer des Sponsors: MCART-001. Sichuan University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04727008, abgerufen am: 02.11.2021.
    Ausschlussgrund: A1.
15. ClinicalTrialsGOV 2021. *Expanded Access Protocol (EAP) for Subjects Receiving Idecabtagene Vicleucel That is Nonconforming for Commercial Release: NCT04771078*. Studiennummer des Sponsors: BB2121-EAP-001 U1111-1263-0642. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04771078, abgerufen am: 02.11.2021.
    Ausschlussgrund: A1.
16. ClinicalTrialsGOV 2021. *Human BCMA Targeted T Cells Injection Therapy for BCMA-positive Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: NCT04003168*. Studiennummer des Sponsors: HRAIN01-MM01. Hrain Biotechnology Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04003168, abgerufen am: 02.11.2021.
    Ausschlussgrund: A1.
17. ClinicalTrialsGOV 2021. *Immunotherapy With BCMA CAR-T Cells in Treating Patients With BCMA Positive Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: NCT03338972*. Studiennummer des Sponsors: 9762 NCI-2017-01932 RG9217023 P01CA018029. Fred Hutchinson Cancer Research Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03338972, abgerufen am: 02.11.2021.
    Ausschlussgrund: A2.
18. ClinicalTrialsGOV 2021. *MM CAR-T to Upgrade Response BMT CTN 1902: NCT05032820*. Studiennummer des Sponsors: BMT CTN 1902 2U10HL069294-11. Marcelo Pasquini M. D. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05032820, abgerufen am: 02.11.2021.
    Ausschlussgrund: A1.
19. ClinicalTrialsGOV 2021. *Safety and Efficacy of ALLO-715 BCMA Allogenic CAR T Cells in in Adults With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (UNIVERSAL): NCT04093596*. Studiennummer des Sponsors: ALLO-715-101. Allogene Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04093596, abgerufen am: 02.11.2021.
    Ausschlussgrund: A2.
20. ClinicalTrialsGOV 2021. *Safety and Efficacy of bb2121 (Ide-cel) Combinations in Multiple Myeloma: NCT04855136 / 2020-003248-10*. Studiennummer des Sponsors: BB2121-MM-007. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04855136, abgerufen am: 02.11.2021.
    Ausschlussgrund: A2.
21. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of bb21217 in Multiple Myeloma: NCT03274219*. Studiennummer des Sponsors: CRB-402. bluebird bio (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03274219, abgerufen am: 02.11.2021.

Ausschlussgrund: A2.

22. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of T Cells Targeting CD19/BCMA (CART-19/BCMA) for High Risk Multiple Myeloma Followed With Auto-HSCT: NCT03455972*. Studiennummer des Sponsors: Myeloma-03. The First Affiliated Hospital of Soochow University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03455972, abgerufen am: 02.11.2021.
    Ausschlussgrund: A2.
23. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study to Evaluate the Safety and Efficacy of KITE-585 in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: NCT03318861*. Studiennummer des Sponsors: KITE-585-501. Kite, A Gilead Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03318861, abgerufen am: 02.11.2021.
    Ausschlussgrund: A2.
24. ClinicalTrialsGOV 2021. *T Cells Expressing a Novel Fully-Human Anti-BCMA CAR for Treating Multiple Myeloma: NCT03602612*. Studiennummer des Sponsors: 180125 18-C-0125. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602612, abgerufen am: 02.11.2021.
    Ausschlussgrund: A1.
25. 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*. Studiennummer des Sponsors: Bb2121-MM-002. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000264-28, abgerufen am: 02.11.2021.
    Ausschlussgrund: Mehrfacheintrag.
26. EU-Clinical Trials Register 0. *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*. Studiennummer des Sponsors: Bb2121-MM-003. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001023-38, abgerufen am: 02.11.2021.
    Ausschlussgrund: Mehrfacheintrag.
27. EU-Clinical Trials Register 0. *Long-Term Follow-up Protocol for Subjects Treated with Gene-Modified T cells: 2017-001465-24*. Studiennummer des Sponsors: GC-LTFU-001. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001465-24, abgerufen am: 02.11.2021.
    Ausschlussgrund: A9.
28. WHO ICTRP 2020. *Efficacy and Safety Study of bb2121 Versus Standard Regimens in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM): NCT03651128 / 2018-001023-38*. Studiennummer des Sponsors: BB2121-MM-003 U1111-1217-9988. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03651128, abgerufen am: 02.11.2021.
    Ausschlussgrund: Mehrfacheintrag.
29. WHO ICTRP 2020. *Longterm Follow-up of Subjects Treated With bb2121: NCT02786511*. Studiennummer des Sponsors: LTF-305. Celgene (Hrsg.). Verfügbar

unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02786511, abgerufen am: 02.11.2021.

Ausschlussgrund: Mehrfacheintrag.

30. WHO ICTRP 2021. *A Study to Evaluate the Safety of bb2121 in Subjects With High Risk, Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): NCT04196491*. Studiennummer des Sponsors: BB2121-MM-004 U1111-1243-5088. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04196491, abgerufen am: 02.11.2021.

    Ausschlussgrund: Mehrfacheintrag.

31. WHO ICTRP 2021. *An Efficacy and Safety Study of bb2121 in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and in Subjects With High-Risk Multiple Myeloma: NCT03601078 / 2018-000264-28*. Studiennummer des Sponsors: BB2121-MM-002 U1111-1216-4209. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03601078, abgerufen am: 02.11.2021.

    Ausschlussgrund: Mehrfacheintrag.

32. WHO ICTRP 2021. *Expanded Access Protocol (EAP) for Subjects Receiving Idecabtagene Vicleucel That is Nonconforming for Commercial Release: NCT04771078*. Studiennummer des Sponsors: BB2121-EAP-001 U1111-1263-0642. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04771078, abgerufen am: 02.11.2021.

    Ausschlussgrund: Mehrfacheintrag.

33. WHO ICTRP 2021. *MM CAR-T to Upgrade Response: NCT05032820*. Studiennummer des Sponsors: 2U10HL069294-11;BMTCTN1902. Marcelo Pasquini M. D. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT05032820, abgerufen am: 02.11.2021.

    Ausschlussgrund: Mehrfacheintrag.

34. WHO ICTRP 2021. *Safety and Efficacy of bb2121 (Ide-cel) Combinations in Multiple Myeloma: NCT04855136 / 2020-003248-10*. Studiennummer des Sponsors: BB2121-MM-007. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04855136, abgerufen am: 02.11.2021.

    Ausschlussgrund: Mehrfacheintrag.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-156 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 4-156 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-156 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Tabelle 4-157 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie BB2121-MM-001 (KarMMa)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	A phase II, multicenter study to determine the efficacy and safety of bb2121 (Ide-Cel) in subjects with relapsed and refractory multiple myeloma Bei der Studie BB2121-MM-001 (KarMMa) handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische, multinationale Phase II-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Ide-Cel bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom untersuchte. Die Studie umfasste drei Phasen: - Vorbehandlung beginnend vom Zeitpunkt des Screenings, die die Leukapherese und Myelom-Brückentherapie (falls erforderlich) umfasst - Therapiephase bestehend aus einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy, LDC) und Infusion von Ide-Cel - Nachbehandlung (nach der Infusion von Ide-Cel) Studiensponsor ist Celgene.
2	Einleitung Hintergrund	Das Multiple Myelom ist eine seltene und unheilbare Tumorerkrankung aus der Gruppe der B-Zell-Lymphome. Klinische Merkmale des Multiplen Myeloms sind vielgestaltig und umfassen u. a. Anämie, Knochenläsionen, Hyperkalzämie, Nierenversagen, Immunparese, und Knochenmarkinsuffizienz als Folge der heterogenen Pathophysiologie der Erkrankung. Das Multiple Myelom macht etwa 10 % bis 15 % aller hämatologischen Malignome aus und betrifft mehrheitlich ältere Patienten. Im Jahr 2012 betrug die globale Inzidenz etwa 114.000 Patienten mit 80.000 Todesfällen. Insbesondere Patienten mit refraktärem Multiplem Myelom haben trotz der Einführung einer Vielzahl neuer Wirkstoffe und deren Kombinationen nach wie vor eine schlechte Prognose. Dies wird besonders deutlich bei Patienten, die refraktär gegen die Hauptwirkstoffklassen der modernen medikamentösen Myelom-Therapie, Immunmodulatoren (IMiD®) und Proteasominhibitoren (PI) sowie alkylierende Substanzen, sind. In einer Untersuchung von Patienten, die drei Vortherapien erhalten hatten, lag das Gesamtansprechen bei 36 %, wobei nur noch 10 % der Patienten durch eine erneute Therapie ein komplettes Ansprechen (Complete Response, CR) erreichten (Kantar 2019). Das OS betrug noch ca. acht bis 13 Monate (Kumar 2012; Kumar 2017; Nooka 2019; Usmani 2016). Für diese Population stand bis vor kurzem keine ausreichend wirksame Therapieoption zur Verfügung, die den Patienten die Aussicht auf ein tiefes Ansprechen bietet. Ide-Cel ist eine autologe CAR-T-Zelltherapie. Durch eine gezielte genetische Modifikation werden patienteneigene T-Zellen so verändert, dass sie einen artifiziellen CAR auf ihrer Oberfläche exprimieren. Dieser CAR erkennt und bindet spezifisch das B-Zell-Reifungsantigen (B-cell maturation antigen, BCMA) und versetzt damit das Immunsystem des Patienten in die Lage, die Myelomzellen selektiv und zielgerichtet zu bekämpfen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Methoden	
3	Teilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Probenentnahme, Rekrutierungsaufbau)	Die Studie wurde an 20 Zentren in Nordamerika (USA und Kanada) und Europa (Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien und Spanien) durchgeführt. **Einschlusskriterien:** 1. Alter: ≥ 18 Jahre bei Unterzeichnung der Einverständniserklärung 2. Dokumentierte Diagnose eines Multiplen Myeloms: - ≥ drei vorherige Myelom-Therapien (Anmerkung: Induktion mit oder ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation und mit oder ohne Erhaltungstherapie wurde als eine Therapieangesehen) - ≥ zwei aufeinanderfolgende Behandlungszyklen für jede vorherige Therapie, außer das beste Ansprechen entsprach einer Krankheitsprogression (Progressive Disease, PD) - Vortherapie mit einem IMiD®, einem PI und einem Anti-CD38-Antikörper - Refraktär auf die letzte Therapie. Refraktärität wird definiert als dokumentierte PD während der Therapie oder innerhalb von 60 Tagen (gemessen ab der letzten Dosis) nach Abschluss der letzten Myelom-Therapie vor Studieneintritt (Kumar 2016). 3. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 0 oder 1 4. Messbare Erkrankung, mit mindestens einem der folgenden Kriterien: - Serum M-Protein ≥ 1,0 g/dL, - Urin M-Protein ≥ 200 mg/24 h, - Bestimmung freier Leichtketten im Serum (Free Light Chain, FLC): FLC-Gehalt ≥ 10 mg/dL (100 mg/L), sofern das Serum-FLC-Verhältnis abnormal war 5. Genesung auf Grad 1 oder den Ausgangswert jeglicher nicht hämatologischer Toxizitäten aufgrund vorheriger Behandlungen, unter Ausschluss von Alopezie und Grad 2-Neuropathie 6. Das Verständnis und die freiwillige schriftliche Einwilligung in die Einverständniserklärung über im Rahmen der Studie durchgeführte Untersuchungen vor der Durchführung von mit der Studie in Zusammenhang stehenden Bewertungen und Untersuchungen 7. Den Willen und die Fähigkeit den Studienplan für die Teilnahme an der Studie und andere Protokollvorgaben einzuhalten sowie die Einwilligung zu einer Nachbeobachtung für bis zu 15 Jahre, aufgrund der regulatorischen Richtlinien für gentherapeutische Studien 8. Weibliche Studienteilnehmerinnen in gebärfähigem Alter[b]: - Negativer Schwangerschaftstest (vom Prüfarzt bestätigt) und ein negatives Testergebnis für humanes Serum beta-Choriongonadotropin [β-hCG] zum Zeitpunkt des Screenings, vor LDC. Auch zutreffend bei Einhaltung heterosexueller Abstinenz.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Entweder die Verpflichtung zu echter Abstinenz[c] von heterosexuellen Kontakten oder Einwilligung zu und Einhaltung der Verwendung von Methoden zur Kontrazeption ohne Unterbrechung, ab Screening bis mindestens ein Jahr nach der letzten Infusion mit Ide-Cel. Die Verhütungsmethoden müssen eine hochwirksame und eine zusätzliche wirksame (Barriere-) Methode der Kontrazeption vom Zeitpunkt des Screenings bis mindestens zwölf Monate nach der Infusion mit Ide-Cel beinhalten (Amendment: Beginnend mit dem Protokoll Amendment 4.0 war dies eine Anforderung ab dem Screening über mindestens ein Jahr nach der LDC statt mindestens einem Jahr nach der Infusion mit Ide-Cel) - Einwilligung während der Studienteilnahme auf das Stillen zu verzichten - Amendment: Beginnend mit dem Protokoll Amendment 4.0 musste von Gewebespenden einschließlich Eizellspende oder jeder anderen Gewebe-/Blut-/Organspende für mindestens ein Jahr nach LDC abgesehen werden • Männliche Studienteilnehmer: - Echte Abstinenz[c] oder Einwilligung zur Verwendung eines Kondoms während des sexuellen Kontakts mit einer schwangeren Frau oder Frau im gebärfähigen Alter für mindestens ein Jahr nach der letzten Infusion mit Ide-Cel, auch nach erfolgreicher Vasektomie. Patienten sollen ab dem Screening bis mindestens ein Jahr nach Infusion mit Ide-Cel nachbeobachtet werden (Amendment: Beginnend mit dem Protokoll Amendment 4.0 war dies eine Anforderung über mindestens ein Jahr nach der LDC statt mindestens einem Jahr nach der Infusion mit Ide-Cel). - Amendment: Beginnend mit dem Protokoll Amendment 4.0 musste von Gewebespenden einschließlich Eizellspende oder jeder anderen Gewebe-/Blut-/Organspende für mindestens ein Jahr nach LDC abgesehen werden. **Ausschlusskriterien:** 1. Patienten mit Beteiligung des Zentralen Nervensystems (ZNS) am Myelom 2. Eine Vorgeschichte oder ein Vorliegen klinisch relevanter Erkrankungen des ZNS: - Epilepsie - Krampfanfall - Parese - Aphasie - Schlaganfall - Subarachnoidalblutung oder andere ZNS-Blutungen - Schwere Gehirnverletzungen - Demenz - Parkinson - Erkrankungen des Kleinhirns

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Organisches Hirnsyndrom oder Psychose (Anmerkung: Dieses Kriterium galt nicht für Patienten, die eine Wiederbehandlung mit Ide-Cel bekamen, außer eine Grad 4 Neurotoxizität wurde nach der vorherigen Behandlung mit Ide-Cel beobachtet 3. Patienten mit aktiver oder früherer Plasmazell-Leukämie, Waldenströms Makroglobulinämie, POEMS-Syndrom (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein und Hautveränderungen) oder klinisch signifikanter Amyloidose 4. Patienten mit solitärem Plasmozytom oder nicht-sekretorischem Myelom ohne einen weiteren Nachweis einer messbaren Erkrankung 5. Unzureichende Leberfunktion, definiert durch Aspartat-Aminotransferase (AST) und/oder Alanin-Aminotransferase (ALT) > 2,5 x Obergrenze des Normalbereichs (Upper limit of normal, ULN) und direktes Bilirubin > 1,5 x ULN (es sei denn, aufgrund des Gilbert-Syndroms und eines direkten Bilirubinwertes war ≤ 1,5 x ULN). 6. Unzureichende Nierenfunktion definiert durch Kreatinin-Clearance (CrCl) ≤ 45 mL/min unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel 7. Ein internationales normalisiertes Verhältnis (international normalized ratio, INR) oder eine partielle Thromboplastinzeit > 1,5 x ULN, oder Vorgeschichte von Blutungen ≥ Grad 2 innerhalb von 30 Tagen, oder der Patient benötigte eine kontinuierliche Behandlung mit chronischer, therapeutischer Dosierung von Antikoagulantien (z. B. Warfarin, niedrigmolekulares Heparin oder Faktor-Xa-Inhibitoren) 8. Unzureichende Knochenmarkfunktion, definiert durch die absolute Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count, ANC) < 1.000 Zellen/mm^3 bei fehlender Unterstützung durch Wachstumsfaktoren (Filgrastim innerhalb von sieben Tagen oder Pegfilgrastim innerhalb von 14 Tagen nach dem Screening) und Thrombozytenzahl < 50.000 mm^3 ohne Unterstützung von Transfusion (Transfusion von Thrombozyten innerhalb von sieben Tagen nach dem Screening) 9. Echokardiogramm oder Multigated Acquisition (MUGA) mit linksventrikulärer Auswurffraktion < 45 % 10. Unzureichende Lungenfunktion, definiert als Sauerstoffsättigung (SaO_2) < 92 % der Raumluft 11. Laufende Behandlung mit chronischen Immunsuppressiva (z. B. Cyclosporin oder systemischen Steroiden jeglicher Dosis). Intermittierende topische, inhalative oder intranasale Kortikosteroide waren erlaubt. 12. Eine vorangegangene allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation oder eine Behandlung mit jeglicher Gentherapie-basierten Krebstherapie oder einer experimentellen Zelltherapie gegen Krebs, oder einer gegen BCMA-gerichteten Therapie 13. Nachweis einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) 14. Seropositiv für und nachweisbar aktive Virusinfektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Patienten mit negativem Hepatitis B-Oberflächenantigen (HBsAg) und negativem HBV DNA-Nachweis waren teilnahmeberechtigt - Patienten mit Hepatitis B, die eine antivirale Therapie erhielten und für die über sechs Monate keine virale DNA nachgewiesen werden konnte, waren teilnahmeberechtigt - Patienten, die aufgrund eines HBV-Impfstoffs seropositiv waren, waren teilnahmeberechtigt - Patienten mit bekannter HBV-Infektion sollten keine nachweisbare HBV-Viruslast haben und weiterhin eine antivirale Therapie erhalten haben, um eine HBV-Reaktivierung zu verhindern. 15. Seropositiv für und mit aktiver Virusinfektion mit einem Hepatitis-C-Virus (HCV) - Patienten, die Hepatitis C hatten, aber eine antivirale Behandlung erhalten hatten und keine nachweisbare virale HCV-RNA für sechs Monate zeigten, waren teilnahmeberechtigt 16. Vorgeschichte von Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV oder schwerer nichtischämischer Kardiomyopathie, instabiler oder schlecht kontrollierte Angina pectoris, Myokardinfarkt oder ventrikulärer Arrhythmie innerhalb der letzten sechs Monate vor Beginn der Studientherapie 17. Patienten mit sekundären Malignitäten zusätzlich zum Myelom, wenn die zweite Malignität eine Therapie in den letzten drei Jahren erforderte oder sich nicht in kompletter Remission befand 18. Schwangerschaft oder Patienten mit Schwangerschaftswunsch während der Studienteilnahme 19. Bekannte Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil von Ide-Cel, Cyclophosphamid, Fludarabin oder Tocilizumab 20. Vorliegen einer Krankheit, Laboranomalie oder psychiatrischen Erkrankung, die die Teilnahme des Patienten an der Studie verhindert hätte 21. Jegliche Vorbedingung, einschließlich des Vorhandenseins von Laboranomalien, welche den Patienten bei einer Studienteilnehme einem nicht-akzeptablen Risiko ausgesetzt hätte (d. h. unkontrollierte Pilz-, Bakterien-, Virus- oder andere Infektionen) 22. Bedingung, die die Möglichkeit zur Interpretation von Studiendaten beeinträchtigt hätte
4	Intervention	<u>Vorbehandlung:</u> • Screening - Untersuchungen u. a. hinsichtlich der Myelom-Stadieneinteilung (Re-staging) und Sicherheitslaboruntersuchungen - Prüfung der Patienten auf ihre Eignung zur Teilnahme an der Studie hinsichtlich Ein- und Ausschlusskriterien • Leukapherese zur Gewinnung von mononukleären Zellen des peripheren Blutes (Peripheral Blood Mononuclear Cells, PBMC) und patientenindividuellen Herstellung von Ide-Cel

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Falls notwendig, konnte nach der Leukapherese während der Herstellung von Ide-Cel eine Myelom-Brückentherapie zur Kontrolle der Erkrankung durchgeführt werden. Diese konnte folgende Therapien umfassen: Kortikosteroide, Alkylantien, IMiD®, PI und/oder Anti-CD38-Antikörper als Monotherapie oder in Kombination. Die letzte Dosis der Myelom-Brückentherapie musste mindestens bis zu 14 Tagen vor Beginn der LDC verabreicht werden. Experimentelle Wirkstoffe und Myelom-Therapien, welche die Patienten zuvor noch nicht erhalten hatten, durften nicht als Myelom-Brückentherapie eingesetzt werden. • Eine weitere Krankheitsabschätzung entsprechend der initialen Ausgangsuntersuchungen wurde innerhalb von 72 Stunden vor Beginn der LDC durchgeführt. <u>Behandlung:</u> • LDC: Gabe von Fludarabin i.v. (30 mg/m^2) und Cyclophosphamid i.v. (300 mg/m^2) an drei aufeinanderfolgenden Tagen beginnend an Tag -5 vor der Infusion mit Ide-Cel • Die ursprünglich in der Studie verwendeten Zieldosierungen waren 150 und 300 x 10^6 CAR-T-Zellen[d]. Nach dem Protokoll Amendment 2.0 erhielten neu eingeschlossene Patienten eine Zieldosierung von 450 x 10^6 CAR-T-Zellen[d] in einem Dosisbereich von 150 bis 540 x 10^6 CAR-T-Zellen[d]. • Infusion von Ide-Cel autologen CAR-T-Zellen in einem Dosisbereich von 150-540 x 10^6 CAR-T-Zellen[d] (Tag 0). Die maximale Dosis von 540 x 10^6 CAR-T-Zellen[d] ist definiert als Dosisobergrenze von 450 x 10^6 CAR-T-Zellen[d] zuzüglich einer Erhöhung um 20 %. • Hospitalisierung ab dem Tag der Infusion mit Ide-Cel, Tag 0 bis Tag 14 zur Überwachung und Management des Zytokin-Freisetzungssyndroms (Cytokine Release Syndrome, CRS) und Neurotoxizität. <u>Nachbehandlung:</u> • Sicherheit, Expansion und Persistenz von Ide-Cel, Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQoL), Myelom-Ansprechen, Krankheitsstatus und andere Endpunkte wurden in präspezifizierten Intervallen mindestens bis 24 Monate nach der Infusion mit Ide-Cel oder bis zur nachweislichen PD bestimmt • Überwachung bezüglich Myelom-Ansprechen und Krankheitsstatus • Patienten, die innerhalb von 24 Monaten eine dokumentierte PD aufzeigen, verbleiben in der Studie und erhalten ausgewählte Kontrolluntersuchungen bis zum Monat 24. Für Patienten ohne PD werden Kontrolluntersuchungen bis zu fünf Jahren nach der Infusion mit Ide-Cel durchgeführt. • Eine Wiederbehandlung mit Ide-Cel durch eine weitere Infusion und vorrausgehender LDC, mit oder ohne eine Myelom-Brückentherapie, war nach einer PD erlaubt, wenn die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		im Studienprotokoll präspezifizierten Eignungskriterien erfüllt waren. • Nach Austritt aus der Studie werden alle mit Ide-Cel behandelten Patienten angehalten, an der separaten Langzeit-Beobachtungsstudie GC-LTFU-001 teilzunehmen. Die Patienten werden ab dem Zeitpunkt der letzten Infusion mit Ide-Cel bis zu 15 Jahre monitoriert, um mögliche Langzeitnebenwirkungen in Zusammenhang mit Ide-Cel zu erfassen.
5	Ziele	**Primäres Ziel:** • Bewertung der Wirksamkeit, gemessen anhand der Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR), von Ide-Cel in Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom **Sekundäre Ziele:** • Evaluierung der Sicherheit von Ide-Cel in Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom • Evaluierung von zusätzlichen Wirksamkeitsergebnissen, einschließlich komplettem Ansprechen (Complete Response, CR), Zeit bis zum Ansprechen (Time-to-Response, TTR), Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DoR), progressionsfreiem Überleben (Progression-free survival, PFS), Zeit bis zur Progression (Time-to-Progression, TTP) und Gesamtüberleben • Charakterisierung der Expansion von CAR-T-Zellen im peripheren Blut (Zellkinetik-PK) • Evaluierung der Entwicklung einer Anti-CAR-Antikörper (Antidrug antibody, ADA) Antwort • Evaluierung des Anteils an Patienten, die einen MRD-negativen Status erreicht haben bestimmt anhand von Next Generation Sequencing (NGS) • Untersuchung von Änderungen der HRQoL anhand des European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life C30 Fragebogens (EORTC QLQ-C30), des European Quality of Life-5 Dimensions health state classifiers to 5 Levels (EQ-5D-5L) und des European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Multiple Myeloma Moduls (EORTC QLQ-MY20) Fragebogens **Explorative Ziele:** • Charakterisierung der Expansion von CAR-T-Zellen im Knochenmark • Bestimmung des Immunphänotyps von Ide-Cel CAR-T und endogenen T-Zellen im Blut, Knochenmark und/oder Tumorgewebe • Bewertung der Zytokin-/Chemokin-Induktion im Blut der Patienten nach der Infusion mit Ide-Cel • Bestimmung des Anteils an BCMA+-Zellen im Knochenmark und des Anteils an zirkulierenden löslichen BCMA • Bestimmung der Mechanismen der Tumorsensitivität/-resistenz gegen Ide-Cel

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Bestimmung der Entwicklung einer zellulären Anti-CAR-Immunantwort • Patientenbefragung zur Evaluation der Therapieerfahrung mit Ide-Cel • Hospitalisierung - Messungen der Ressourcennutzung im Gesundheitswesen, einschließlich der Anzahl der Hospitalisierungstage. Die Anzahl der Tage auf Standard-Versorgungsstationen und auf Intensivstationen während der Studie wurden unter Verwendung geeigneter deskriptiver Statistiken (N, Mittelwert, Median, Minimum und Maximum) zusammengefasst. - Erfassung der Gründe für eine Hospitalisierung • Bestimmung des Anteils an Patienten, die einen MRD-negativen Status nach dem EuroFlow erreicht haben • Darstellung von Daten über vorangegangene Therapien, einschließlich TTP der letzten Behandlung (Amendment: Die explorativen Analysen wurden um zusätzliche Analysen zu früheren Myelom-Therapien (z. B. TTP bei der letzten früheren Behandlung) und nachfolgenden Therapien (z. B. Progressionsfreies Überleben bis zur zweiten objektiven Progression oder Tod (PFS2) und Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie (Time-to-next-Treatment, TTNT), bestes Gesamtansprechen bei der nächsten Behandlung) erweitert. • Auswertung von nachfolgenden Myelom-Therapien, einschließlich des PFS2 und der Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie
6	Zielkriterien	**Primärer Endpunkt:** • ORR ORR war definiert als der Anteil der Patienten, die nach Bewertung des Independent Response Committee (IRC) mindestens ein partielles Ansprechen (PR) erreicht haben. Die Bestimmung der ORR erfolgte nach den einheitlichen Ansprechkriterien für das Multiple Myelom der IMWG. **Sekundäre Endpunkte:** • CR (CR-Rate als wichtigster sekundärer Wirksamkeitsendpunkt) • TTR • DOR • PFS • TTP • OS • Verträglichkeit - Unerwünschte Ereignisse (UE) - Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) - CRS - Neurotoxizität - Infektionen - Laborparameter

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Pharmakokinetik (PK) • Immunogenität • Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD) • HRQoL **Explorative Endpunkte:** • Mehrere Biomarker • Erfahrung der Patienten mit Ide-Cel (Patienteninterviews) • Hospitalisierung (siehe Ziele) • MRD (anhand Durchflusszytometrie, EuroFlow) • PFS2 • TTNT • TTP der vorangegangenen Therapie
7	Fallzahlbestimmung (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien)	Die Fallzahlbestimmung für den primären Endpunkt ORR basierte auf dem Binomialtest mit Approximation der Normalverteilung. Für die Studienpopulation wurde eine Fallzahl von 140 Patienten festgelegt, die auf folgenden Annahmen beruhte: • eine Power von mindestens 99 % • ein einseitiger Fehler 1. Art von 2,5 % • eine Abbruchrate von 15 % zwischen Studienaufnahme und der Infusion mit Ide-Cel • H_0: $p \leq 50$ %; entspricht einer angenommenen ORR unter der Nullhypothese • H_1: $p > 50$ %, entspricht einer angenommenen ORR unter der alternativen Hypothese mit einer angestrebten ORR von 70 %. Die Auswahl einer Nullhypothese von einer ORR von 50 % basierte auf der beobachteten klinischen Wirkung der besten verfügbaren Monotherapie in einer stark vorbehandelten Patientenpopulation mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom. Die Daratumumab-Monotherapie zeigte eine Ansprechrate von 29 % bis 36 % bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens drei vorangegangene Therapien einschließlich einem IMiD® und einem PI erhalten haben, oder die doppel-refraktär waren. Eine Nullhypothese von einem ORR von 50 % stellt eine etwa 50 %ige Verbesserung gegenüber einer Daratumumab-Monotherapie dar. Die angestrebte ORR von 70 % basierte auf der zuvor beobachteten Wirksamkeit von Ide-Cel in der Phase I-Studie CRB-401. Eine angestrebte ORR von 70 % wurde auf der Grundlage der vorhandenen klinischen Wirksamkeitsdaten mit Ide-Cel als erreichbar erachtet und stellt ebenfalls eine 100 %ige Verbesserung gegenüber Daratumumab dar.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potenziellen Bias-Reduktion)	Es handelt sich um eine einarmige Studie, in der die Patienten als Intervention Ide-Cel erhielten.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Alle Patienten sollten zunächst eine Infusion mit Ide-Cel innerhalb der in der Studie verwendeten Zieldosierung von 150-450 x 10^6 CAR-T-Zellen[d] erhalten. Eine Überschreitung von 20 % der oberen Grenze des Dosisbereichs war möglich (d. h. 150-540 x 10^6 CAR-T-Zellen[d]). Die ursprünglich in der Studie verwendeten Zieldosierungen waren 150 und 300 x 10^6 CAR-T-Zellen[d]. Nach dem Protokoll Amendment 2.0 erhielten neu eingeschlossene Patienten eine Zieldosierung von 450 x 10^6 CAR-T-Zellen[d] in einem Dosisbereich von 150 bis 540 x 10^6 CAR-T-Zellen[d].
9	Verblindung	Es fand keine Verblindung statt, da es sich um eine einarmige Studie mit offenem Studiendesign handelt.
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit ist der Patient. Jeder Patient wurde in den entsprechenden Analyse-Sets erfasst und bewertet.
11	Statistische Methoden	Alle statistischen Analysen wurden mit SAS® Version 9.4 oder höher durchgeführt. Für kategoriale Variablen umschloss die deskriptive Zusammenfassung die Anzahl der Patienten (N) und den entsprechenden Prozentsatz (%). Für kontinuierliche Variablen umschloss die deskriptive Zusammenfassung den Stichprobenumfang, Mittelwert, Median, Standardabweichung (SD), Minimum und Maximum. Die Analyse des primären Endpunktes (ORR) und des sekundären Endpunktes (CR-Rate) sowie der TTR und des MRD-Status erfolge durch den Binomialtest mit Approximation der Normalverteilung. Die Analyse von PFS, TTP, der Zeit bis zur nächsten Myelom-Therapie, OS, DOR und Genesung von Zytopenie (Sicherheit) erfolgte durch die Kaplan-Meier Methode. Der Median mit einem 95 %-KI wurde dargestellt. UE wurden anhand des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert. Die Analysen im klinischen Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) beinhalten Daten aus der Datenbank der Studie GC-LTFU-001, für die Patienten, die aus der Studie KarMMa in die Studie GC-LTFU-001 übergegangen sind. <u>Analysepopulationen</u>: • Die Screened Population umfasste alle Patienten, die die Einverständniserklärung unterzeichnet haben. • Das Leukapherese Analyse-Set (ITT) umfasste alle Patienten der Screened Population, die die Leukapherese durchlaufen haben. • Die mit Ide-Cel behandelte Population umfasste alle Patienten des Leukapherese Analyse-Sets (ITT), die eine Infusion mit Ide-Cel erhalten haben. Diese Population wurde für die Primäranalysen zu Wirksamkeit und Verträglichkeit herangezogen (Ausnahme: UE, die zwischen Leukapherese und LDC auftraten wurden anhand des Leukapherese Analyse-Sets (ITT) analysiert). • Die mit Ide-Cel-wiederbehandelte Population umfasste alle Patienten, die eine Wiederbehandlung mit Ide-Cel erhielten.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Die Efficacy Evaluable (EE) Population umfasste alle Patienten in der Ide-Cel-behandelten Population, bei denen eine Bewertung der Wirksamkeit zu Baseline und mindestens eine Bewertung nach Baseline durchgeführt wurde. • Die Patient-Reported Outcome (PRO) Analysepopulation umfasste alle Patienten, die zu Baseline den PRO-Fragebogen ausfüllten und die mindestens eine post-Baseline Messung in der mit Ide-Cel-behandelten Population durchlaufen haben. Alle Wirksamkeits- und Verträglichkeitsanalysen wurden anhand der Ide-Cel-behandelten Population durchgeführt. Zudem wurden unterstützende Analysen zum primären (= ORR) und zum wichtigsten sekundären (= CR-Rate) Wirksamkeitsendpunkt sowie zu weiteren sekundären Wirksamkeitsendpunkten mit dem Leukapherese Analyse-Set (ITT) durchgeführt. Die primäre Wirksamkeitsanalyse basierte auf der Bewertung durch ein IRC. Die unterstützenden Analysen des primären und der sekundären Endpunkte wurden basierend auf der Bewertung des Prüfarztes durchgeführt. <u>Interimsanalyse:</u> Eine Interimsanalyse war weder geplant noch wurde sie durchgeführt. <u>Subgruppenanalysen</u>: Subgruppenanalysen wurden für Subgruppen durchgeführt, für welche eine ausreichende Anzahl an Patienten verfügbar war, um eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse zu gewährleisten. Es wurden Subgruppenanalysen für die Wirksamkeitsendpunkte für folgende Patientenmerkmale in der Ide-Cel behandelten Population durchgeführt: • Altersgruppe 1 (< 65, ≥ 65 Jahre) • Altersgruppe 2 (< 65 Jahre, 65 bis 69 Jahre, ≥ 70 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Ethnische Herkunft (weiß, asiatisch und schwarz oder afroamerikanisch) • Ethnie (hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht hispanisch oder lateinamerikanisch) • Ide-Cel Zieldosierungen (150, 300 und 450 x 10^6 CAR-T-Zellen[d]) • Refraktärität auf Anti-CD38-Antikörper (Daratumumab, Isatuximab oder MOR202; ja, nein) • Doppel-refraktär (Refraktärität auf IMiD® und PI (ja, nein)) • Penta-refraktär (Refraktärität auf Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib und Daratumumab (ja, nein)) • Revidiertes Internationales Staging System (R-ISS)-Stadium zu Baseline (I oder II, III) • BCMA Expression des Tumors (< 50 %, ≥ 50 % BCMA+) • Tumorbelastung zu Baseline (≥ 50 %, < 50 % Knochenmark % Plasmazellen) • Myelom-Brückentherapie (ja, nein) • Vorliegen eines extramedullären Plasmozytoms (ja, nein)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Anzahl der vorausgegangenen Myelom-Therapien pro Jahr (≤ 1, > 1) • ORR, CR-Rate und DOR wurden für jede der Subgruppen bestimmt. Forest-Plots und ein 95 %-KI wurden für die Subgruppenanalysen der ORR und CR-Rate dargestellt. • Für das PFS könnten Subgruppenanalysen für die folgenden Subgruppen durchgeführt werden: - Ide-Cel Zieldosierungen (150, 300 und 450 x 10^6 CAR-T-Zellen[d]) - Myelom-Brückentherapie (ja, nein) - Anzahl der vorausgegangen Myelom-Therapien pro Jahr (≤ 1, < 1) • Subgruppenanalysen für die Ide-Cel Zieldosierungen wurden für OS durchgeführt.
	Resultate	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<u>Patientenfluss zum primären Datenschnitt vom 16.10.2019:</u> • Gescreent gesamt: 158 • Eingeschlossen (Erhalt der Leukapherese): 140 • Mit Ide-Cel behandelt: 128 - 150 x 10^6 CAR-positive T-Zellen[d]: 4 - 300 x 10^6 CAR-positive T-Zellen[d]: 70 - 450 x 10^6 CAR-positive T-Zellen[d]: 54 • Patienten, die noch an der Studie teilnehmen: 70 • Patienten, die die Studie abgebrochen haben: 58 • In Long-Term Follow-Up (LTFU) Studie* übergegangen: 5 <u>Patientenfluss zum Datenschnitt vom 14.01.2020:</u> • Gescreent gesamt: 158 • Eingeschlossen (Erhalt der Leukapherese): 140 • Mit Ide-Cel behandelt: 128 - 150 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen[d]: 4 - 300 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen[d]: 70 - 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen[d]: 54 • Patienten, die noch an der Studie teilnehmen: 62 • Patienten, die die Studie abgebrochen haben: 66 • In LTFU Studie* übergegangen: 8 <u>Patientenfluss zum Datenschnitt vom 07.04.2020:</u> • Gescreent gesamt: 158 • Eingeschlossen (Erhalt der Leukapherese): 140 • Mit Ide-Cel behandelt: 128 - 150 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen[d]: 4 - 300 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen[d]: 70 - 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen[d]: 54 • Patienten, die noch an der Studie teilnehmen: 58 • Patienten, die die Studie abgebrochen haben: 70

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• In LTFU-Studie* übergegangen: 11 <u>Patientenfluss zum Datenschnitt vom 21.12.2020:</u> • Gescreent gesamt: 158 • Eingeschlossen (Erhalt der Leukapherese): 140 • Mit Ide-Cel behandelt: 128 - 150 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen[d]: 4 - 300 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen[d]: 70 - 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen[d]: 54 • Patienten, die noch an der Studie teilnehmen: 42 • Patienten, die die Studie abgebrochen haben: 86 • In LTFU Studie* übergegangen: 19 * Alle Patienten, die eine Infusion mit Ide-Cel erhalten haben, wurden angehalten, an einer separaten LTFU Studie (GC-LTFU-001) teilzunehmen, unabhängig davon, ob die Studie danach abgebrochen wurde oder nicht (z. B. durch den Rücktritt des Patienten, der Entscheidung durch den Arzt, dem Abschluss der Nachbeobachtungsphase nach der Behandlung oder einer PD), um auf verzögerte Toxizitäten im Zusammenhang mit Ide-Cel, die Sicherheit des Vektors, Krankheitsstatus, Lebensqualität, Überlebensstatus und nachfolgende Myelom-Therapien nachbeobachtet zu werden. Die Patienten werden in der LTFU Studie bis zu 15 Jahren ab dem Zeitpunkt der letzten Infusion mit Ide-Cel nach den zuständigen Behördenrichtlinien nachverfolgt. <u>Anzahl der Patienten pro Analysepopulation (für den Dosisbereich 150-450 x 10^6 CAR-T-Zellen[d]) zum primären Datenschnitt vom 16.10.2019</u> • Leukapherese Analyse-Set (ITT): 140 • Ide-Cel behandelte Population: 128 • Ide-Cel-wiederbehandelte Population: 27 • EE Population: 127 • PRO Analysepopulation - EORTC QLQ-C30 Fragebogen: 121 - EORTC QLQ-MY20 Fragebogen: 120 Der Patientenfluss für alle Datenschnitte ist in Abbildung 82 bis Abbildung 84 im Anschluss an diese Tabelle dargestellt.
13	Aufnahme/Rekrutierung	• Beginn der Studie: Der erste Patient hatte seinen ersten Besuch am 13.12.2017 • Beginn der Vorbehandlung: Die erste Leukapherese wurde am 03.01.2018 durchgeführt • Beginn der Behandlung: Der erste Patient erhielt die erste Infusion mit Ide-Cel am 05.02.2018 • Ende der Behandlung: Der letzte Patient erhielt die erste Infusion mit Ide-Cel am 20.12.2018 • Primärer Datenschnitt: 16.10.2019 • Sekundärer Datenschnitt: 14.01.2020 • Tertiärer Datenschnitt: 07.04.2020

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Vierter Datenschnitt: 21.12.2020 • Die Studie läuft noch. Voraussichtlicher Studienabschluss ist November 2024
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (Baseline data)	Die Baseline Charakteristika spiegeln eine stark vorbehandelte und refraktäre Patientenpopulation mit einer hohen Krankheitslast und einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium wider. Alle weiteren Baseline Patientencharakteristika können dem Modul 4 entnommen werden (siehe Tabelle 4-47).
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	Keine Angaben verfügbar.
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	Die Ide-Cel behandelte Population stellte die Population für die primären Analysen für die Verträglichkeit und Wirksamkeit dar. Diese umfasste 128 Patienten.
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	Für die Darstellung der Ergebnisse und Schätzmethoden siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.
18	Zusätzliche Analysen	Datenschnitt für die primären Analysen war der 16.10.2019 (ca. zehn Monate nachdem der letzte Patient die Infusion mit Ide-Cel erhalten hat). Der sekundäre Datenschnitt war vom 14.01.2020, der tertiäre vom 07.04.2020 und der vierte vom 21.12.2020. Die Studie läuft seit dem 16.10.2019 weiter, wobei 70 Patienten in der Nachbehandlungsphase der Studie KarMMa beobachtet werden und fünf Patienten in der Studie GC-LTFU-001 nachbeobachtet werden, nachdem sie die Studie KarMMa abgebrochen haben. Zusätzlich zu der Analyse zum festgelegten Zeitpunkt von zehn Monaten nach der letzten Infusion mit Ide-Cel, können weitere Analysen (einschließlich der Analysen zu den primären und sekundären Endpunkten) bei Bedarf zu anderen Zeitpunkten durchgeführt werden. Eine Aktualisierung der Analyse wird 24 Monate nach der letzten Infusion mit Ide-Cel des letzten Patienten durchgeführt werden. Diese zusätzlichen Analysen sind nicht für die Entscheidungsfindung oder Schlussfolgerungen aus der Studie zu verwenden. Daher wurden keine Adjustierungen des Signifikanzniveaus zur Verhinderung der Alpha-Kumulation geplant.
19	Unerwünschte Wirkungen	Eine ausführliche Darstellung der Unerwünschten Ereignisse erfolgte in Modul 4 (siehe Tabelle 4-83 bis Tabelle 4-95
	Diskussion	
20	Interpretation (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Die Studienergebnisse zeigten zum Datenschnitt 16.10.2019, 14.01.2020, 07.04.2020 und 21.12.2020 ein häufiges, schnelles, tiefes und langanhaltendes Ansprechen untermauert von klinisch bedeutsamen Verbesserungen des allgemeinen Gesundheitszustands und der krankheitsbezogenen Symptomatiken (z. B. Schmerz, Fatigue) bei einem akzeptablen und gut handhabbaren Sicherheitsprofil.
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Die Rücklaufquoten waren für die Fragenbögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 vergleichbar hoch. Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 waren 122 Patienten und für den Fragebogen EORTC QLQ-MY20 waren 121 Patienten zu Baseline auswertbar (98,4 % bzw.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		97,6 % der Ide-Cel behandelten Population). Die Rücklaufquote bezogen auf die gesamte Auswertungspopulation lag bis zu Monat drei bei nahezu 70 %. Die Rücklaufquoten gingen im Laufe der Zeit schrittweise zurück, waren aber zu Monat sechs mit ≥ 59 % für beide Fragebögen und Analysepopulationen immer noch relativ hoch. Die Rücklaufquoten für die zum jeweiligen Erfassungszeitpunkt in der Studie befindlichen Patienten waren bis Monat sechs durchgehend hoch (> 70 %). Für den Fragenbogen EQ-5D VAS waren zu Baseline 122 Patienten auswertbar (98,4 % der Ide-Cel behandelten Population). Die Rücklaufquote lag bezogen auf die gesamte Auswertungspopulation bis zu Monat drei bei nahezu 70 %. Die Rücklaufquoten gingen im Laufe der Zeit schrittweise zurück, lagen aber zu Monat sechs noch bei nahezu 61 %. Die Rücklaufquoten für die zum jeweiligen Erfassungszeitpunkt in der Studie befindlichen lebenden Patienten der Ide-Cel behandelten Population waren bis Monat sechs durchgehend hoch (> 70 %). Die Studie KarMMa wurde unter anderem in Deutschland und primär westlichen Industrie-ländern (USA, Kanada, Belgien, Frankreich, Spanien, Italien) durchgeführt. Der Großteil der Patienten (73,8 % des Leukapherese Analyse-Sets (ITT)) kommt aus US-amerikanischen Studienzentren, 4,3 % des Leukapherese Analyse-Sets (ITT) aus deutschen Studienzentren. Es liegen somit Daten zu Patienten 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 Patienten im Rahmen der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.
22	Bewertung der Evidenz	Nicht zutreffend.

a: nach TREND 2004

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. Verfügbar unter https://www.cdc.gov/trendstatement, Zugriff: 24.03.2020

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

b: 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).

c: Echte Abstinenz war akzeptabel, wenn dies dem bevorzugten und üblichen Lebensstil des Patienten entsprach. Periodische Abstinenz (z. B. Kalender, Ovulation, symptothermale, post-ovulatorische Methoden) und **Coitus interruptus** waren nicht akzeptable Methoden der **Kontrazeption**.

d: 150 x 10^6 CAR-positive T-Zellen entsprechen 133-181 x 10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen; 300 x 10^6 CAR-positive T-Zellen entsprechen 254-299 x 10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen; 450 x 10^6 CAR-positive T-Zellen entsprechen 307-485 x 10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen.

Abkürzungen: ADA: Anti-CAR-Antikörper (Antidrug antibody); ALT: Alanin Aminotransferase; ANC: Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count); AST: Aspartat-Aminotransferase; BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-cell maturation antigen); CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); CD: Cluster of Differentiation; CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); CrCl: Kreatinin-Clearance; CRS: Zykotin-Freisetzungssyndrom (Cytokin Release Syndrome); CSR: Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report); DNA: Desoxyribonukleinsäure; DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EE: Efficacy Evaluable; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life C30**;** EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Multiple Myeloma Moduls**;** EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensions health state classifiers to 5 Levels; EQ-5D-VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale**;** FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); HBsAg: Hepatitis B-Oberflächenantigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IMiD®: Immunmodulator; IMWG: International Myeloma Working Group; INR: Internationales normalisiertes Verhältnis (International normalized ratio); IRC: Independent Response Committee; i.v.: intravenös; KI: Konfidenzintervall; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); LTFU: Long-Term Follow-Up; m^2: Quadratmeter; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg: Milligramm; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; NGS: Next Generation Sequenzing; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PBMC: Mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (Peripheral Blood Mononuclear Cells); PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival); PFS2: Progressionsfreies Überleben bis zur zweiten objektiven Progression oder Tod; PI: Proteasominhibitor; PK: Pharmakokinetik; POEMS: Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein und Hautveränderungen; PRO: Patient-Reported Outcome; R-ISS: Revidiertes Internationales Staging System; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; TTNT: Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie (Time-to-Next-Treatment); TTP: Zeit bis zur Progression (Time-to-Progression); TTR: Zeit bis zum Ansprechen (Time-to-Response); UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ULN: Obergrenze des Normalbereichs (Upper limit of normal); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); ZNS: Zentrales Nervensystem

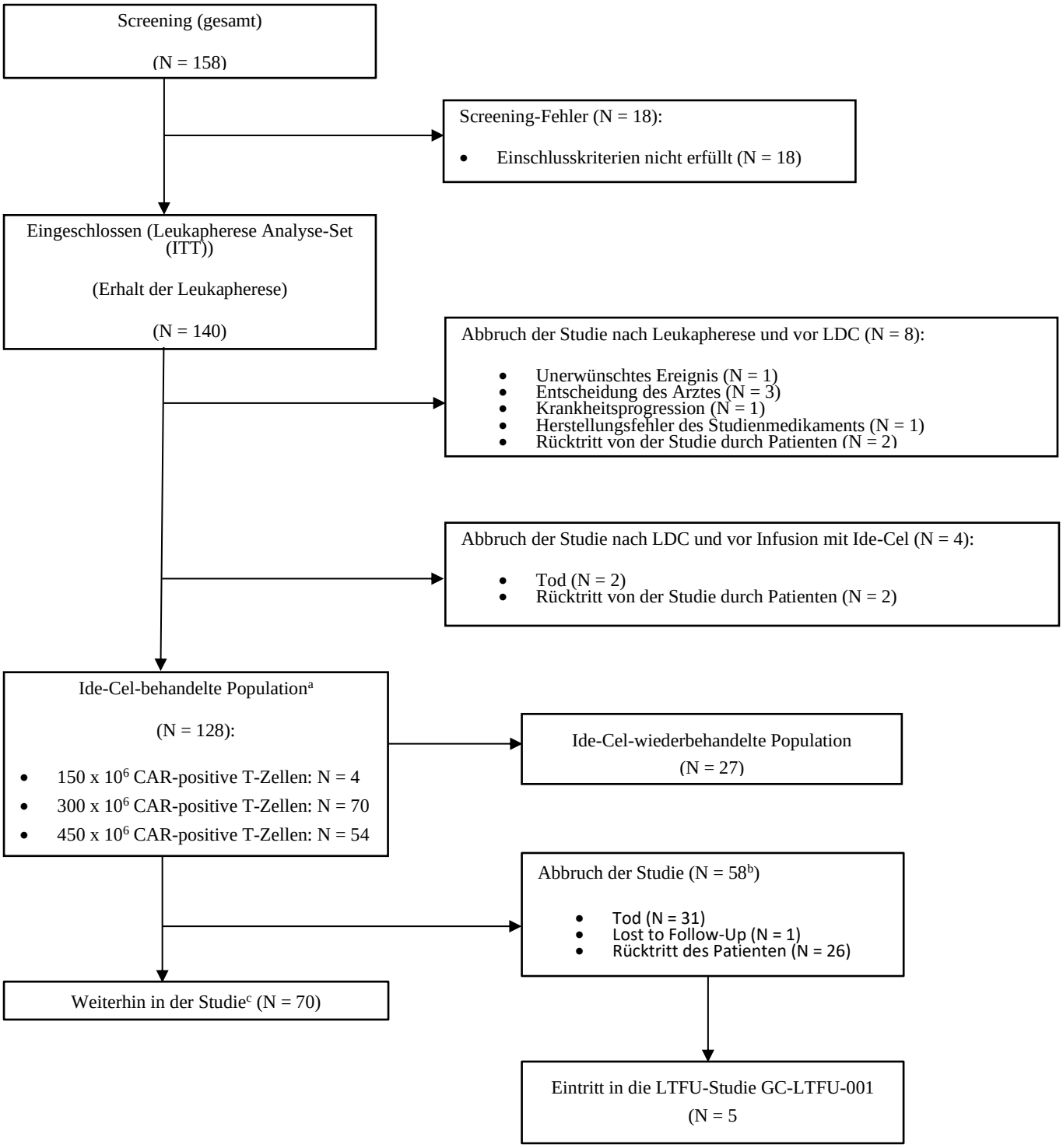


Abbildung 82 (Anhang): Flow-Chart der Studie BB2121-MM-001 (KarMMa) zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts vom 16.10.2019

CAR: Chimärer Antigenrezeptor; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); LTFU: Long Time Follow-Up; N = Anzahl Patienten

a: Dosisbereich 150-450 x 10^6 CAR-positive T-Zellen

b: Umfasst 41 Patienten, die die Studie nach der ersten Infusion mit Ide-Cel abgebrochen haben ohne Eintritt in die Wiederbehandlungsphase und 17 Patienten, die die Studie während der Wiederbehandlungsphase abgebrochen haben. Die Wiederbehandlungsphase beinhaltet das Screening für die Wiederbehandlung, Baseline der Wiederbehandlung, die Wiederbehandlung und die Nachbeobachtung der Wiederbehandlung.

c: Umfasst 58 Patienten, die sich nach der ersten Infusion mit Ide-Cel ohne Eintritt in die Wiederbehandlungsphase weiterhin in der Studie befanden und 12 Patienten, die sich nach Eintritt in die Wiederbehandlungsphase weiterhin in der Studie befanden. Zu den Patienten in der Nachbeobachtung der Wiederbehandlung, gehören Patienten, die für die Wiederbehandlung gescreent wurden und die Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht abgebrochen haben, unabhängig davon, ob der Patient eine Wiederbehandlung mit Ide-Cel erhalten hat oder nicht.

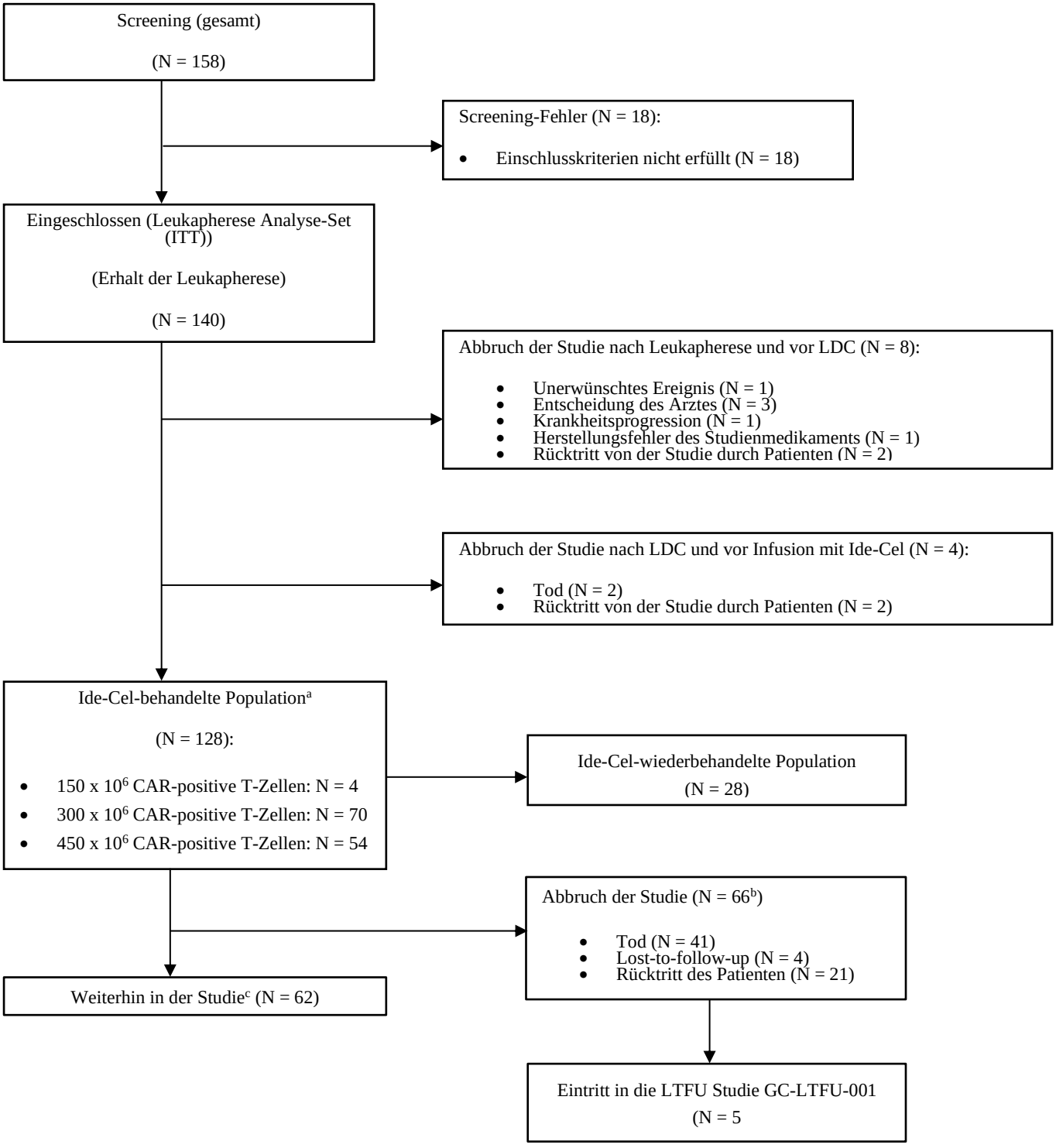


Abbildung 83 (Anhang): Flow-Chart der Studie BB2121-MM-001 (KarMMa) zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 14.01.2020

CAR: Chimärer Antigenrezeptor; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); LTFU: Long Time Follow-Up; N = Anzahl der Patienten

a: Dosisbereich 150-450 x 10^6 CAR-positive T-Zellen

b: Umfasst 48 Patienten, die die Studie nach der ersten Infusion mit Ide-Cel abgebrochen haben ohne Eintritt in die Wiederbehandlungsphase und 18 Patienten, die die Studie während der Wiederbehandlungsphase abgebrochen haben. Die

Wiederbehandlungsphase beinhaltet das Screening für die Wiederbehandlung, Baseline der Wiederbehandlung, die Wiederbehandlung und die Nachbeobachtung der Wiederbehandlung.

c: Umfasst 50 Patienten, die sich nach der ersten Infusion mit Ide-Cel ohne Eintritt in die Wiederbehandlungsphase weiterhin in der Studie befanden und 12 Patienten, die sich nach Eintritt in die Wiederbehandlungsphase weiterhin in der Studie befanden. Zu den Patienten in der Nachbeobachtung der Wiederbehandlung, gehören Patienten, die für die Wiederbehandlung gescreent wurden und die Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht abgebrochen haben, unabhängig davon, ob der Patient eine Wiederbehandlung mit Ide-Cel erhalten hat oder nicht.

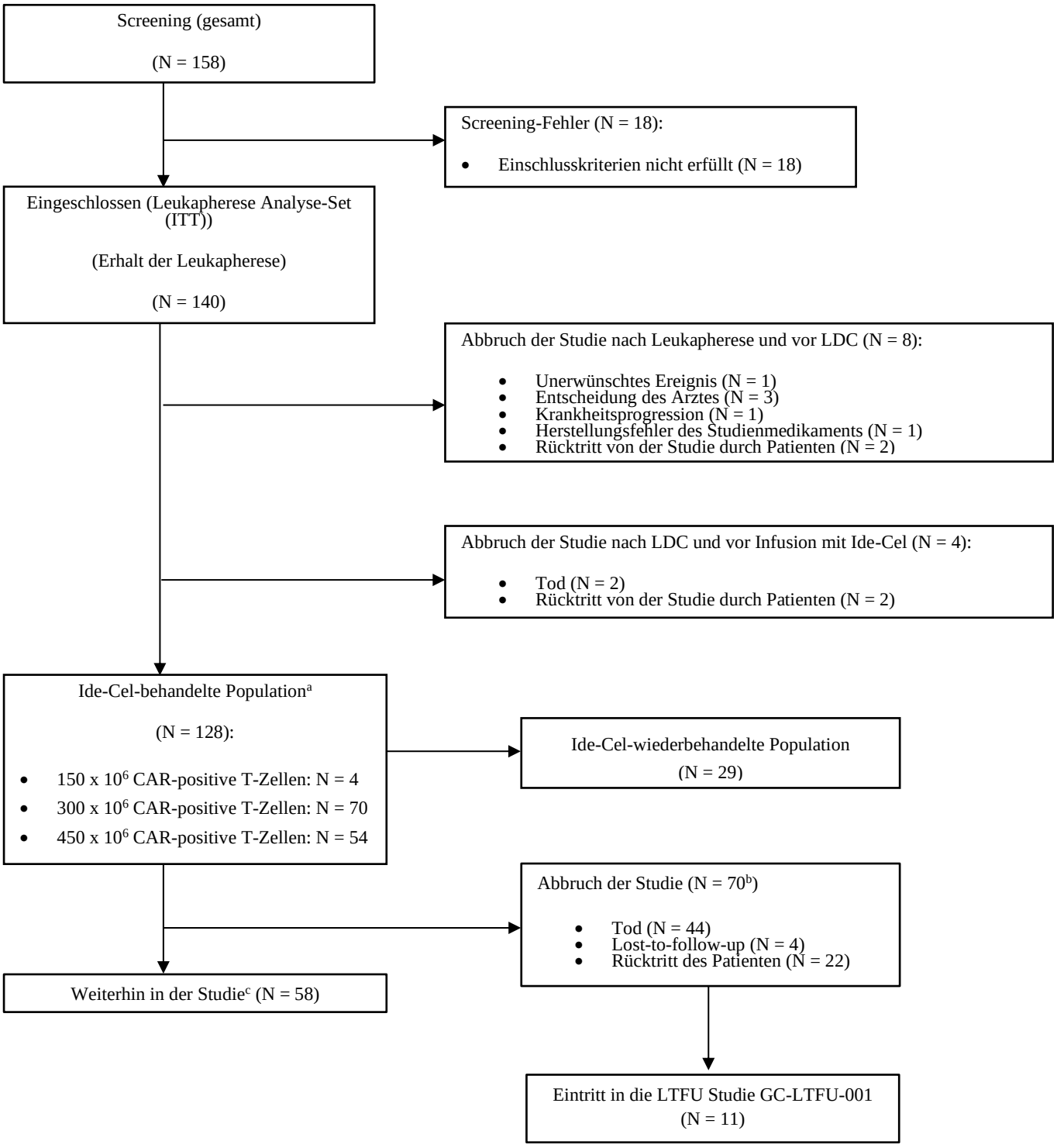


Abbildung 84 (Anhang): Flow-Chart der Studie BB2121-MM-001 (KarMMa) zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 07.04.2020

CAR: Chimärer Antigenrezeptor; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); LTFU: Long Time Follow-Up; N = Anzahl Patienten

a: Dosisbereich 150-450 x 10^6 CAR-positive T-Zellen

b: Umfasst 50 Patienten, die die Studie nach der ersten Infusion mit Ide-Cel abgebrochen haben ohne Eintritt in die Wiederbehandlungsphase und 20 Patienten, die die Studie während der Wiederbehandlungsphase abgebrochen haben. Die Wiederbehandlungsphase beinhaltet das Screening für die Wiederbehandlung, Baseline der Wiederbehandlung, die Wiederbehandlung und die Nachbeobachtung der Wiederbehandlung.

c: Umfasst 47 Patienten, die sich nach der ersten Infusion mit Ide-Cel ohne Eintritt in die Wiederbehandlungsphase weiterhin in der Studie befanden und 11 Patienten, die sich nach Eintritt in die Wiederbehandlungsphase weiterhin in der Studie befanden. Zu den Patienten in der Nachbeobachtung der Wiederbehandlung, gehören Patienten, die für die Wiederbehandlung gescreent wurden und die Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht abgebrochen haben, unabhängig davon, ob der Patient eine Wiederbehandlung mit Ide-Cel erhalten hat oder nicht.

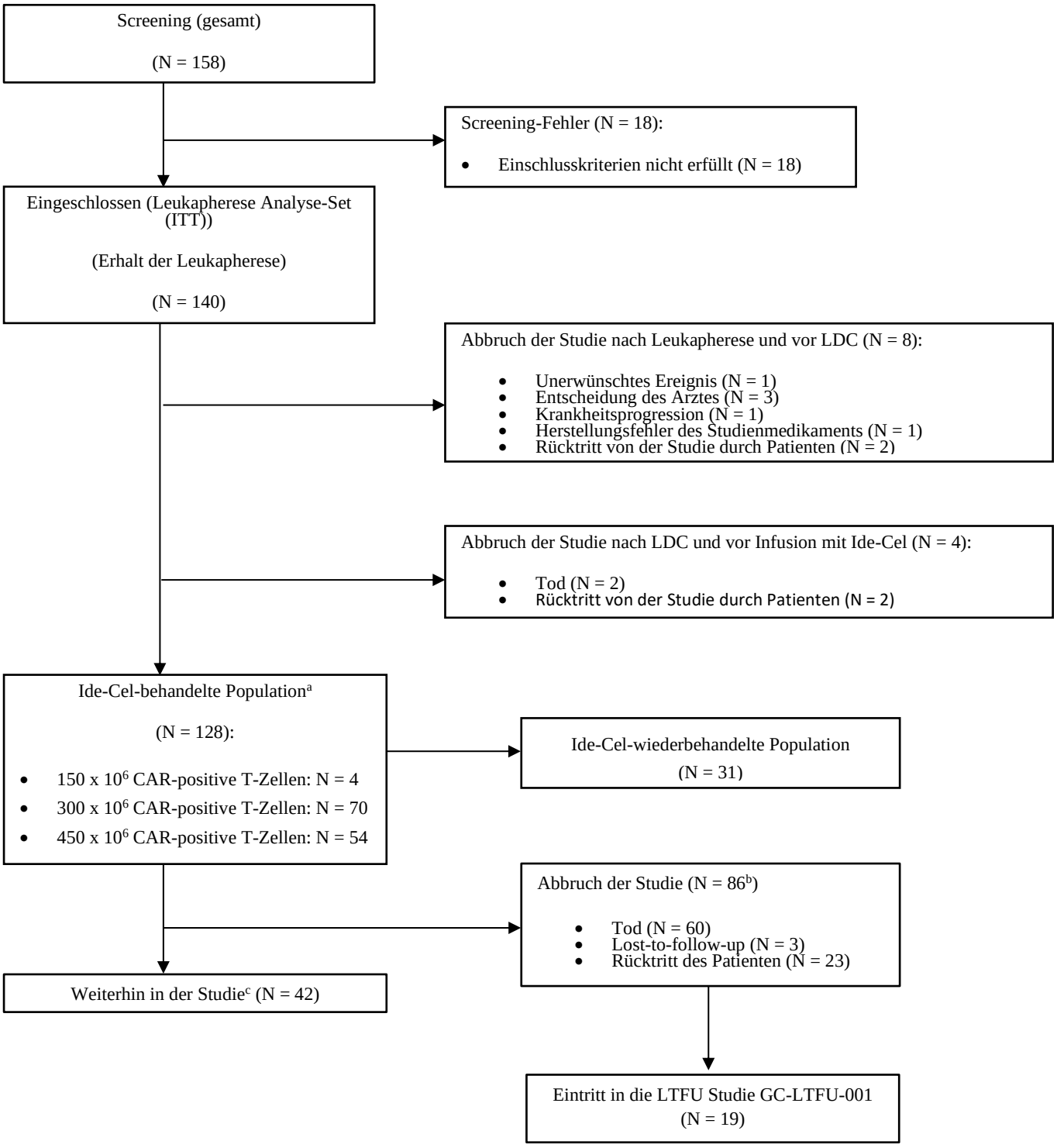


Abbildung 85 (Anhang): Flow-Chart der Studie BB2121-MM-001 (KarMMa) zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 21.12.2020

CAR: Chimärer Antigenrezeptor; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ITT: Intention-to-Treat; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); LTFU: Long Time Follow-Up; N = Anzahl Patienten

a: Dosisbereich 150-450 x 10^6 CAR-positive T-Zellen

b: Umfasst 62 Patienten, die die Studie nach der ersten Infusion mit Ide-Cel abgebrochen haben ohne Eintritt in die Wiederbehandlungsphase und 24 Patienten, die die Studie während der Wiederbehandlungsphase abgebrochen haben. Die Wiederbehandlungsphase beinhaltet das Screening für die Wiederbehandlung, Baseline der Wiederbehandlung, die Wiederbehandlung und die Nachbeobachtung der Wiederbehandlung.

c: Umfasst 33 Patienten, die sich nach der ersten Infusion mit Ide-Cel ohne Eintritt in die Wiederbehandlungsphase weiterhin in der Studie befanden und neun Patienten, die sich nach Eintritt in die Wiederbehandlungsphase weiterhin in der Studie befanden. Zu den Patienten in der Nachbeobachtung der Wiederbehandlung, gehören Patienten, die für die Wiederbehandlung gescreent wurden und die Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht abgebrochen haben, unabhängig davon, ob der Patient eine Wiederbehandlung mit Ide-Cel erhalten hat oder nicht.

Tabelle 4-158 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie CRB-401

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	A phase-I-study of bb2121 (Idecabtagen vicleucel, Ide-Cel) in BCMA-expressing multiple myeloma Bei der Studie CRB-401 handelt es sich um eine zweiteilige, nicht randomisierte, offene, multizentrische Phase I-Studie mit einer Dosiseskalations- und einer Dosisexpansions-Kohorte in Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom. Die Studie umfasste einen Teil A (Dosiseskalation) und einen Teil B (Dosisexpansion). Die Ziele von Teil A waren die Bestimmung der maximal verträglichen Dosis (Maximum tolerated dose, MTD) von Ide-Cel bei Patienten mit Multiplem Myelom, deren Tumore ein B-Zell-Reifungsantigen (B-cell maturation antigen, BCMA) aufweisen sowie die Wahl einer zu empfehlenden Zieldosierung für die Phase II (RP2D). Das Ziel von Teil B war die Bestimmung der Sicherheit der in Teil A empfohlenen Phase II-Dosierung (150-540 x 10^6 CAR-positive T-Zellen[b]) (RP2D). Studiensponsor sind Celgene und bluebird bio. Celgene und bluebird bio waren jeweils zu unterschiedlichen Zeitpunkten Sponsoren der Studie. Das Sponsoring wurde am 18.04.2018 an Celgene übertragen.
2	Einleitung Hintergrund	Das Multiple Myelom ist eine seltene und unheilbare Tumorerkrankung aus der Gruppe der B-Zell-Lymphome. Klinische Merkmale des Multiplen Myeloms sind vielgestaltig und umfassen u. a. Anämie, Knochenläsionen, Hyperkalzämie, Nierenversagen, Immunparese, und Knochenmarkinsuffizienz als Folge der heterogenen Pathophysiologie der Erkrankung. Das Multiple Myelom macht etwa 10 % bis 15 % aller hämatologischen Malignome aus und betrifft mehrheitlich ältere Patienten. Im Jahr 2012 betrug die globale Inzidenz etwa 114.000 Patienten mit 80.000 Todesfällen. Insbesondere Patienten mit refraktärem Multiplem Myelom haben trotz der Einführung einer Vielzahl neuer Wirkstoffe und deren Kombinationen nach wie vor eine schlechte Prognose. Dies wird besonders deutlich bei Patienten, die refraktär gegen die Hauptwirkstoffklassen der modernen medikamentösen Myelom-Therapie, Immunmodulatoren (IMiD®) und Proteasominhibitoren (PI) sowie alkylierende Substanzen, sind. In einer Untersuchung von Patienten, die drei Vortherapien erhalten hatten, lag das Gesamtansprechen bei 36 %, wobei nur noch 10 % der Patienten durch eine erneute Therapie ein komplettes Ansprechen (Complete Response, CR) erreichten (Kantar 2019). Das OS betrug noch ca. acht bis 13 Monate (Kumar 2012; Kumar 2017; Nooka 2019; Usmani 2016). Für diese Population stand bis vor kurzem keine ausreichend wirksame Therapieoption zur Verfügung, die den Patienten die Aussicht auf ein tiefes Ansprechen bietet. Ide-Cel ist eine autologe CAR-T-Zelltherapie. Durch eine gezielte genetische Modifikation werden patienteneigene T-Zellen so verändert, dass sie einen artifiziellen CAR auf ihrer Oberfläche exprimieren. Dieser CAR erkennt und bindet spezifisch das BCMA und versetzt damit das Immunsystem des Patienten in die Lage, die Myelomzellen selektiv und zielgerichtet zu bekämpfen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Methoden	
3	Teilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Probeentnahme, Rekrutierungsaufbau)	Die Studie wurde an neun Zentren in den USA durchgeführt. **Einschlusskriterien:** 1. Alter: ≥ 18 Jahre bei Unterzeichnung der Einverständniserklärung 2. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 0 oder 1 3. Diagnose eines rezidivierten oder refraktären Multiplen Myeloms einschließlich folgender Vortherapien (Amendment: Mit dem Protokoll Amendment 3.0 wurden die vorherigen Therapien für Teil A und Teil B unterschieden, dahingehend, dass Teil B Patienten einschloss, die zuvor Daratumumab erhalten haben): <u>Für Teil A (Dosiseskalation):</u> - ≥ drei verschiedene vorausgegangene Therapielinien einschließlich eines PI (z. B. Bortezomib oder Carfilzomib) und eines IMiD® (z. B. Lenalidomid oder Pomalidomid), oder - Patient war doppel-refraktär auf die Behandlung mit einem PI und IMiD®, definiert als Krankheitsprogression (Progressive Disease, PD) während der Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach der Behandlung mit diesen Therapieregimen <u>Für Teil B (Dosisexpansion):</u> - Ergänzt mit Protokoll Amendment 3.0: Patient hat bereits einen PI (z. B. Bortezomib oder Carfilzomib), einen IMiD® (z. B. Lenalidomid oder Pomalidomid) und Daratumumab erhalten und war auf die letzte Behandlung refraktär (basierend auf den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG)) 4. Messbare Erkrankung, mit mindestens einem der folgenden Kriterien: - Serum M-Protein ≥ 0.5 g/dL, - Urin M-Protein ≥ 200 mg/24 h, oder - Bestimmung freier Leichtketten im Serum (Free Light Chain, FLC): FLC-Gehalt ≥ 10 mg/dL (100 mg/L), sofern das Serum-FLC-Verhältnis anormal war. 5. Nur für Teil A (Dosiseskalation): Nachweis von BCMA Expression auf der Zellmembran, bestimmt durch eine validierte Immunhistochemie-Analyse von Formalin-fixiertem, paraffiniertem Tumorgewebe (z. B. Knochenmarkbiopsie oder Plasmozytom) 6. Weibliche Studienteilnehmerinnen im gebärfähigen Alter[c]: - Negatives Ergebnis eines Schwangerschaftstests (vom Prüfarzt bestätigt) für humanes Serum beta-Choriongonadotropin (β-hCG) Schwangerschaftstests zum Zeitpunkt des Screenings und vor der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy, LDC). Auch zutreffend bei Einhaltung echter Abstinenz[d] von heterosexuellen Kontakten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Entweder Verpflichtung zu echter Abstinenz von heterosexuellen Kontakten oder Einwilligung zur und Einhaltung der Verwendung wirksamer Kontrazeption ohne Unterbrechung ab Screening bis mindestens ein Jahr nach der letzten Infusion mit Ide-Cel. Die Verhütungsmethoden müssen eine hochwirksame[e] und eine zusätzliche wirksame (Barriere-) Methode der Kontrazeption beinhalten. Eine weitere Form der Empfängnisverhütung ist die Barrieremethode, z. B. Kondom, Diaphragma oder Portiokappe - Amendment: Protokoll Amendment 7.0.: Klarstellung, dass akzeptable Methoden der Empfängnisverhütung die bilaterale Eileiterunterbindung und die erfolgreiche Vasektomie einschließen. - Einwilligung während der Studienteilnahme und für mindestens ein Jahr nach der letzten Infusion mit Ide-Cel auf das Stillen zu verzichten. - Amendment: Beginnend mit dem Protokoll Amendment 7.0.: Die Einwilligung von einer Gewebespende einschließlich Eizellspende oder jeder anderen Gewebe-/Blut-/Organspende für mindestens ein Jahr nach der letzten Infusion mit Ide-Cel abzusehen. - Amendment: Mit Protokoll Amendment 7.0 wurde der folgende Text an mehreren Stellen bei diesem Kriterium entfernt: "und bis CAR-T-Zellen bei zwei aufeinanderfolgenden qPCR (Quantitative Polymerase Kettenreaktion) Tests nicht mehr vorhanden sind, je nachdem, was zuletzt eintritt.“ • Männliche Studienteilnehmer: - Echte Abstinenz oder Einwilligung zur Verwendung eines Kondoms während des sexuellen Kontakts mit einer schwangeren Frau oder Frau im gebärfähigen Alter für mindestens ein Jahr nach der letzten Infusion mit Ide-Cel, auch nach erfolgreicher Vasektomie. Patienten sollen ab dem Screening bis mindestens ein Jahr nach der letzten Infusion mit Ide-Cel nachverfolgt werden. - Amendment: Beginnend mit dem Protokoll Amendment 7.0. musste von einer Gewebespende einschließlich Spermaspende oder jeder anderen Gewebe-/Blut-/Organspende für mindestens ein Jahr nach der Infusion mit Ide-Cel abgesehen werden. 7. Jegliche nicht-hämatologische Toxizität aufgrund von vorherigen Behandlungen, ausgenommen Alopezie und Grad 2 Neuropathie, die auf einen Wert ≤ Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgegangen ist 8. Der Patient war bereit und in der Lage sich an den Zeitplan für die Studienbesuche und alle anderen Protokollvorgaben zu halten. 9. Freiwillige Unterzeichnung der Einverständniserklärung **Ausschlusskriterien:** 1. Folgende vorangegangene Therapien innerhalb eines bestimmten Zeitraumes:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Jede vorangegangene systemische Myelom-Therapie innerhalb von 14 Tagen vor der gemäß des Protokolls geforderten geplanten Leukapherese - Therapie mit einem zelltherapeutischen Prüfpräparat innerhalb von acht Wochen vor Beginn der LDC (Anmerkung: dieses Kriterium galt nicht für Patienten, die sich einer Wiederbehandlung mit Ide-Cel unterzogen) 2. Eine Vorgeschichte oder ein Vorliegen klinisch relevanter Erkrankungen des Zentralen Nervensystems (ZNS): - Epilepsie - Krampfanfall - Parese - Aphasie - Schlaganfall - Subarachnoidalblutung oder andere ZNS-Blutungen - schwere Hirnblutung und -verletzungen - Demenz - Parkinson-Krankheit - Erkrankungen des Kleinhirns - organisches Hirnsyndrom - oder Psychose. (Anmerkung: Dieses Kriterium galt nicht für Personen, die sich einer Wiederbehandlung mit Ide-Cel unterzogen haben, außer eine Neurotoxizität von Grad 4 trat nach einer vorangegangenen Behandlung mit Ide-Cel auf.) 3. Unzureichende Leberfunktion, definiert durch Aspartat-Aminotransferase (AST) und/oder Alanin-Aminotransferase (ALT) > 2,5 x der Obergrenze des Normalbereichs (Upper limit of normal, ULN) und ein direktes Bilirubin > 1,5 x der ULN 4. Unzureichende Nierenfunktion definiert durch eine Kreatinin-Clearance (CrCl) ≤ 45 mL/min unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel 5. Internationales normalisiertes Verhältnis (International Normalized Ratio, INR) oder partielle Thromboplastinzeit > 1,5 x ULN 6. Unzureichende Knochenmarkfunktion, definiert durch eine absolute Neutrophilenzahl (Absolute neutrophil count, ANC) < 1.000 Zellen/mm^3 bei fehlender Unterstützung durch Wachstumsfaktoren (d. h. Filgrastim innerhalb von sieben Tagen oder Pegfilgrastim innerhalb von 14 Tagen) und eine Thrombozytenzahl < 50.000 mm^3 ohne Unterstützung durch Transfusion (Thrombozytentransfusion innerhalb von sieben Tagen) 7. Linksventrikuläre Auswurffraktion < 50 % 8. Laufende Behandlung mit chronischen Immunsuppressiva (z. B. Cyclosporin oder systemische Steroide jeglicher Dosis). Intermittierende topische, inhalative oder intranasale Kortikosteroide waren erlaubt 9. Aktive Infektion innerhalb von 72 Stunden vor Leukapherese oder LDC. Patienten mit laufender Behandlung mit prophylaktischen Antibiotika, Antimykotika oder Virostatika waren teilnahmeberechtigt, solange keine Anzeichen einer aktiven Infektion vorlagen

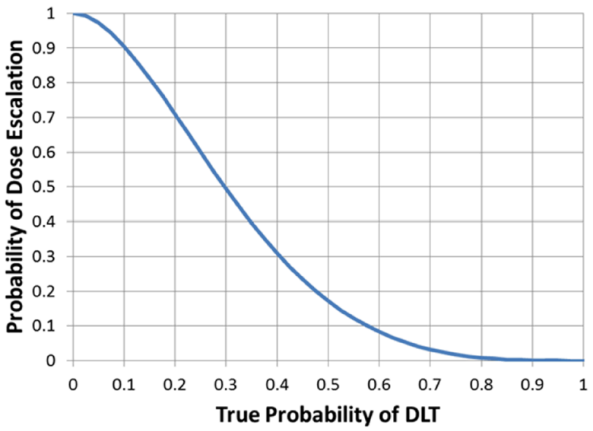
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		10. Eine Vorgeschichte einer allogenen Knochenmarktransplantation oder einer Behandlung mit jeglicher Gentherapie-basierter Krebstherapie 11. Erhebliche Komorbiditäten, die nach Ermessen des Prüfarztes den Patienten einem unangemessenen Risiko ausgesetzt oder die Studie behindert hätte (z. B. zirrhotische Lebererkrankung, Sepsis, kürzliche erhebliche traumatische Verletzung) 12. Eine bekannte Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) 13. Eine Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV oder nichtischämischer Kardiomyopathie, instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt oder ventrikuläre Arrhythmie, welche innerhalb der letzten sechs Monate eine Behandlung oder mechanische Steuerung erforderten 14. Sekundärmalignome zusätzlich zum Multiplen Myelom, wenn die Malignität eine Therapie innerhalb der letzten drei Jahre erforderte oder sich nicht in einer kompletten Remission befand (Ausnahmen: erfolgreich behandelte nicht-metastatische Basalzell- oder Plattenepithelkarzinome der Haut oder Prostatakrebs, der keine Therapie erforderte) 15. Ein venöses thromboembolisches Ereignis (z. B. eine Lungenembolie oder eine tiefe Venenthrombose), welches eine Antikoagulation erforderte und eines der folgenden Kriterien aufzeigte: - Notwendigkeit einer laufenden therapeutischen Antikoagulation, - Blutung des Grades 2, 3 oder 4 in den letzten 30 Tagen oder - Fortlaufende Symptome von venösen thromboembolischen Ereignissen (z. B. anhaltende Dyspnoe oder Sauerstoffbedarf) (Ausnahme: Patienten, die ein venöses thromboembolisches Ereignis, aber keines der drei oben genannten Kriterien aufzeigten, waren teilnahmeberechtigt) 16. Plasmazell-Leukämie oder klinisch signifikante Amyloidose 17. Schwangere oder stillende Frauen
4	Intervention	<u>Leukapherese:</u> • Leukapherese zur Gewinnung von mononukleären Zellen des peripheren Blutes (Peripheral Blood Mononuclear Cells, PBMCs) und patientenindividueller Herstellung von Ide-Cel (Ziel: Gewinnung von mindestens 2,5 x 10^9 mononukleären Zellen) • Falls notwendig, konnte nach der Leukapherese während der Herstellung von Ide-Cel eine Myelom-Brückentherapie zur Kontrolle der Erkrankung durchgeführt werden. Diese konnte folgende Therapien umfassen: Kortikosteroide, Alkylantien, IMiD®, PI und/oder Anti-CD38-Antikörper als Monotherapie oder in Kombination. Die letzte Dosis der Myelom-Brückentherapie musste mindestens bis zu 14 Tagen vor Beginn der LDC verabreicht werden. Experimentelle Wirkstoffe und Myelom-Therapien, welche die Patienten zuvor noch nicht erhalten hatten, durften nicht als Myelom-Brückentherapie eingesetzt werden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (LDC):</u> • Gabe von Fludarabin i.v. (30 mg/m^2) und Cyclophosphamid i.v. (300 mg/m^2) an drei aufeinanderfolgenden Tagen beginnend an Tag -5 vor der Infusion mit Ide-Cel. <u>Infusion von Ide-Cel:</u> • Zwei Tage nach Ende der LDC: Infusion von autologen Ide-Cel CAR-T-Zellen **Teil A (Dosiseskalation von Ide-Cel):** • Die in Teil A der Studie untersuchten Ide-Cel Zieldosierungen waren 50, 150, 450 und 800 x 10^6 CAR-positive T-Zellen[b] • Die zur Untersuchung geplanten Ide-Cel Zieldosierungen bzw. Dosisstufen (± 20 %) waren: - 25 x 10^6 CAR-positive T-Zellen - 50 x 10^6 (Startdosis) CAR-positive T-Zellen - 150 x 10^6 CAR-positive T-Zellen - 450 x 10^6 CAR-positive T-Zellen - 800 x 10^6 CAR-positive T-Zellen - 1.200 x 10^6CAR-positive T-Zellen • Die Dosiseskalation durfte erst fortgeführt werden, wenn eine entsprechende Anzahl von Patienten bei diesem Dosierungslevel die Anforderungen für die Bestimmung der MTD[f] erfüllt hat. Das beinhaltete eine Nachbeobachtung von mindestens 21 Tagen nach der Infusion mit Ide-Cel zur Bestimmung der dosislimitierenden Toxizität (Dose-limiting toxicity, DLT)[g]. • Infusionen mit Ide-Cel waren mit einem zeitlichen Abstand von mindestens 14 Tagen zwischen einzelnen Patienten gestaffelt. • Die LDC für jeden neuen Patienten sollte nicht weniger als neun Tage nach der Infusion des vorhergehenden Patienten beginnen. • Zeitabstände von mindestens 28 Tagen zwischen den Eskalationen der Dosisstufen vom Zeitpunkt der Infusion des letzten Patienten auf der niedrigeren Dosisstufe bis zum Zeitpunkt der Infusion des ersten Patienten auf der höheren Dosisstufe • Alle Patienten in Teil A hatten Tumore mit einer hohen BCMA Expression (> 50 % der Knochenmarkplasmazellen wiesen BCMA auf). **Teil B (Dosisexpansion zu Ide-Cel):** • Infusion von autologen Ide-Cel CAR-T-Zellen in einer Dosis von 150-450 x 10^6 CAR-T-Zellen[b], wobei nur die Dosierungen 150 x 10^6 sowie 450 x 10^6 CAR-T-Zellen[b] und keine 300 x 10^6 CAR-T-Zellen[g] untersucht wurden. Für alle Kohorten von Teil B wurde bei den angegebenen Zieldosierungen eine Toleranz von ± 20 % angenommen (d. h. die tatsächliche Dosierung konnte von 120 bis 540 x 10^6 CAR-T-Zellen liegen[b]). • Aufteilung in drei Kohorten:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Kohorte 1: < 50 % BCMA Expression: Geplante Zieldosierung von 150-450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen[b] (Zwei Patienten erhielten eine Zieldosierung von 150 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen[b] und zehn Patienten erhielten eine Zieldosierung von 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen[b]. Ein Patient, der eine Dosierung von 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen[b] erhalten sollte, erhielt aufgrund einer niedrigen Produktionsmenge eine Dosierung von 205 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen) - Kohorte 2: ≥ 50 % BCMA Expression: Geplante Zieldosierung von 150-300 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen[b] (Alle zehn Patienten erhielten eine Ide-Cel Zieldosierung von 150 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen[b]) - Mit Protokoll Amendment 5.0 Ergänzung der Kohorte 3: Alle BCMA Expressionen: Geplante Zieldosierung von 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen mit einem Range von 140-450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen (19 Patienten in Kohorte 3 erhielten eine Ide-Cel Zieldosierung von 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen. 1 Patient erhielt eine Dosierung von 305 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen aufgrund einer vorübergehenden Dosisreduktion) • Teil A und Teil B: Hospitalisierung des Patienten ab dem Tag der Infusion mit Ide-Cel (Tag 0) bis Tag 14 nach der Infusion, zur Überwachung und dem Management des Zytokin-Freisetzungssyndroms (Cytoktine Release Syndrome, CRS) und von Neurotoxizität <u>Nachbehandlung:</u> • Sicherheit, Laborparameter, Myelom-Ansprechen, Krankheitsstatus und weitere Endpunkte wurden in präspezifizierten Zeitintervallen für höchstens 60 Monate nach der Infusion mit Ide-Cel oder bis zur nachweislichen PD, je nachdem, was früher auftrat, bestimmt • Eine Wiederbehandlung mit Ide-Cel durch eine weitere Infusion war nach einer PD erlaubt, wenn die im Studienprotokoll präspezifizierten Eignungskriterien erfüllt waren. • Alle Patienten, die die Studie abgeschlossen haben oder die Studie nach der Infusion mit Ide-Cel aus anderen Gründen als Tod oder Rücknahme der Einverständniserklärung abgebrochen haben, werden angehalten, an einer Long-Term Follow-Up (LTFU) Studie teilzunehmen (LTF-305 oder GC-LTFU-001).
5	Ziele	**Primäre Ziele:** • Teil A (Dosiseskalation): Bestimmung der MTD von Ide-Cel für Patienten mit Multiplem Myelom, deren Tumore eine BCMA Expression aufweisen, und die Bestimmung der RP2D • Teil B (Dosisexpansion): Bestätigung der Sicherheit der gemäß Teil A bestimmten Dosierung (RP2D)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sekundäre Ziele: • Ermittlung vorläufiger Wirksamkeitsdaten zu den Antitumoreigenschaften der Ide-Cel Therapie in Patienten mit Multiplem Myelom, deren Tumore eine BCMA Expression aufwiesen **Explorative Ziele:** • Bestimmung des OS und des progressionsfreien Überlebens (Progression-free Survival, PFS) in Patienten, die mit Ide-Cel behandelt wurden • Untersuchung der Expansion von CAR-T-Zellen im peripheren Blut (Zellkinetik-PK) und Knochenmark • Bestimmung der Persistenz, des Immunphänotyps und der Funktion von Ide-Cel im Blut, Knochenmark und/oder Tumorgewebe • Bestimmung der Induktion von Zytokinen/Chemokinen und löslichen Faktoren im Blut von Patienten nach der Infusion mit Ide-Cel • Bestimmung des Anteils an BCMA+-Zellen im Blut und Knochenmark und des Anteils an zirkulierenden löslichen BCMA • Bestimmung der Mechanismen der Tumorsensitivität und/oder -resistenz gegen Ide-Cel • Bestimmung der minimalen Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD) • Bestimmung der Entwicklung einer Anti-CAR-Immunantwort, wenn möglich • Bestimmung des Nutzens des Immunhistochemie (IHC)-BCMA Expressionstests
6	Zielkriterien	**Primärer Endpunkt** • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) und anormalen Labortestergebnissen einschließlich DLTs **Sekundäre Endpunkte:** • Krankheitsspezifische Ansprechkriterien, beurteilt durch den Prüfarzt basierend auf den universalen Kriterien der IMWG (Kumar 2016) für das Multiple Myelom, waren einschließlich, aber nicht beschränkt auf: - Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR) - Komplettes Ansprechen (Complete Response, CR) - Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response, VGPR) - Partielles Ansprechen (Partial Response, PR) **Explorative Endpunkte** • OS • PFS

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Nachweis und Quantifizierung von Ide-Cel im Blut, Knochenmark und/oder Tumorgewebe im zeitlichen Verlauf • Nachweis und Quantifizierung von zirkulierendem löslichen BCMA über die Zeit • Bewertung der BCMA Expression auf Plasma- und Tumorzellen über die Zeit • Nachweis und Quantifizierung von Plasmazellen im Blut, Knochenmark und/oder Tumorgewebe im zeitlichen Verlauf • Nachweis von T-Zell-Gedächtnis, T-Zell-Aktivierung und -T-Zell-Erschöpfung im Blut, Knochenmark und/oder Tumorgewebe im zeitlichen Verlauf • Bestimmung der Tumorempfindlichkeit und/oder -resistenz gegenüber Ide-Cel • Messung ausgewählter Zytokine/Chemokine im Blut (z. B. Interferon (IFN)-Gamma, Interleukin (IL)-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-α), IL-1β, Monozyten-Chemoattraktant-Protein-1 (MCP-1) und Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (granulocyte macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)) • Messung der Serum- und Urin-Immunglobulinspiegel (z. B. Immunglobulin G (IgG), Immunglobulin A (IgA), Immunglobulin M (IgM)), sowie Lambda FLC • Bestimmung der MRD • Evaluierung der Anti-CAR-Antikörper (Antidrug antibody, ADA) Antwort • Bewertung der BCMA Expression, durch IHC zu Studienbeginn in Abhängigkeit zur klinischen Reaktion • Analyse der Genexpression
7	Fallzahlbestimmung (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien)	Neben dem 3+3-Dosiseskalationsansatz für Teil A, wurde die Fallzahlbestimmung für die Studie basierend auf klinischen Grundlagen festgelegt. Der Stichprobenumfang wurde als ausreichend angesehen, um erste Information zur Sicherheit, zur Wirksamkeit und zu pharmakodynamischen Parametern aufzuzeigen. Das Prinzip des 3+3 Dosiseskalationsansatzes war wie folgt: - Zunächst starteten drei Patienten mit Dosisstufe 1. - Trat keine DLT in diesen Patienten auf, ging die Dosiseskalation auf die nächste Stufe über. - Erfuhr einer der drei Patienten eine DLT, wurden bis zu drei weitere Patienten in diese Dosisstufe eingeschlossen. Blieb es bei dieser einen DLT des Patienten, trat also keine weitere DLT bei einem weiteren Patienten auf, ging die Dosiseskalation auf die nächste Stufe über. - Wenn bei zwei oder mehr Patienten in dieser Dosisstufe eine DLT auftrat, wurde die Dosiseskalation gestoppt und die vorherige niedrigere Dosisstufe als MTD festgelegt. Wenn diese MTD-Kohorte nur drei Patienten umfasste, wurden bis zu drei weitere Patienten in diese Dosisstufe eingeschlossen, um zu bestätigen, dass weniger als zwei von sechs Patienten eine DLT bei dieser Dosisstufe erfahren haben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Basierend auf dem geplanten 3+3-Dosiseskalationsschema sollten bis zu ca. 30 auswertbare Patienten in Teil A eingeschlossen werden. Ca. 20 bis 40 zusätzliche Patienten sollten in Teil B eingeschlossen werden (siehe Abbildung 86).  Abbildung 86: Wahrscheinlichkeit der Dosiseskalation für 3+3 Schema Die Mindestanzahl an Studienteilnehmern für Teil B war 25 (ca. 20 bis 40 zusätzliche Patienten aus Teil B, sowie mindestens fünf mit der MTD behandelte Patienten aus Teil A), die auf folgenden Annahmen beruhte: • eine Power von mindestens 80 % • ein einseitiges alpha von 5 % • $H_{0:}$ $p \leq 10\%$; p entspricht einer ORR unter der Nullhypothese mit einer angestrebten ORR von 30 % für jede RP2D
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potenziellen Bias-Reduktion)	Es handelt sich um eine einarmige Studie, in der die Patienten als Intervention Ide-Cel erhielten. **Zuordnung der Dosierung** <u>Teil A:</u> • In Teil A betrug die Startdosis 50 x 10^6 CAR-T-Zellen und konnte potenziell bis 1.200 x 10^6 CAR-T-Zellen gesteigert werden. Eine Abweichung von (± 20 %) war möglich. • Es wurde erwartet, dass 10 bis 90 % der Zellen CAR-positiv sein würden und somit die Startdosis ungefähr 50 bis 500 x 10^6 gesamten T-Zellen entspricht. • Da erwartet wurde, dass sich CAR-T-Zellen in vivo in unterschiedlichem Maße ausbreiten und es keinen Nachweis gab, dass dies mit dem Gewicht oder Körperoberfläche (Body surface area, BSA) des Patienten zusammenhängt, wurde ein flat-fixed Dosierungsschema verwendet. <u>Teil B:</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Das Safety Review Committee (SRC) entschied, wann Teil B eingeleitet werden sollte und wählte die Zieldosis (bei oder unter der MTD), die verabreicht werden sollte. Die Ide-Cel Zieldosierungen für Teil B ergaben sich als Daten der ersten Patienten, die in der Studie behandelt wurden, verfügbar waren und vom SRC überprüft wurden. • In Teil B lagen die Zieldosierungen für die drei Kohorten zwischen 150 und 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen[b]. Auch hier war eine Abweichung von (± 20 %) in den Dosisstufen möglich, d. h. die tatsächliche Dosis konnte von 120 bis 540 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen reichen, wie im Protokoll Amendment 5.0 klargestellt wurde. Eine ausführliche Beschreibung der Dosiseskalation sowie der geplanten und letztlich untersuchten Dosierungen erfolgten unter Aspekt 4: Intervention und Aspekt 7: Fallzahlbestimmung.
9	Verblindung	Es fand keine Verblindung statt, da es sich um eine einarmige Studie mit offenem Studiendesign handelt.
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit ist der Patient. Jeder Patient wurde in den entsprechenden Analyse-Sets erfasst und bewertet.
11	Statistische Methoden	Alle statistischen Analysen wurden mit SAS® Version 9.3 oder höher durchgeführt. Für kategoriale Variablen umschloss die deskriptive Zusammenfassung die Anzahl der Patienten (N) und den entsprechenden Prozentsatz (%). Für kontinuierliche Variablen umschloss die deskriptive Zusammenfassung den Stichprobenumfang, Mittelwert, Median, Standardabweichung (SD), Minimum und Maximum. Die Analyse der Ansprechrate erfolgte durch ein 95 % exaktes binomiales Konfidenzintervall (CI) mit der Clopper-Pearson Methode. PFS, Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) und Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie (Time-to-Next-Treatment, TTNT) erfolgte durch die Kaplan-Meier Methode für die einzelnen Dosierungsgruppen und die gesamte mit Ide-Cel-behandelte Population. Zudem wurde für diese Endpunkte und OS der Median mit einem zweiseitigen 95 %-KI dargestellt und die Ereignisraten (oder Ereignisfreien Raten) zu bestimmten Zeitpunkten (d. h. 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, and 60 Monate etc.) zusammen mit den Standardfehlern (Greenwood Formel) berechnet. MRD könnte für unterschiedliche Abstufungen des Ansprechens (z. B. die Patienten, die mindestens ein CR oder VGPR erreicht haben), je nach Datenverfügbarkeit zusammengefasst werden. Die Anzahl und Häufigkeit von UE wurde anhand der Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Kodierung 20.0 (oder höher) zum Zeitpunkt der Analysen für Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und bevorzugte Begriffe (Preferred Terms, PT) zusammengefasst. Die Analysen im klinischen Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) beinhalten Daten aus der Datenbank der Studie GC-LTFU-001, für die Patienten, die aus der Studie CRB-401 in die Studie GC-LTFU-001 übergegangen sind. <u>Analysepopulationen</u>:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Die Screened Population umfasste alle Patienten, die die Einverständniserklärung unterzeichnet haben. • Das Leukapherese Analyse-Set (ITT) umfasste alle Patienten der Screened Population, die die Leukapherese durchlaufen haben. • Die Ide-Cel behandelte Population umfasste alle Patienten im Leukapherese Analyse-Set (ITT), die eine Infusion mit Ide-Cel erhalten haben. Diese Population wurde für die Primäranalysen zu Wirksamkeit und Verträglichkeit herangezogen. • Die Ide-Cel-wiederbehandelte Population umfasste alle Patienten, die eine Wiederbehandlung mit Ide-Cel erhalten haben. • Die Efficacy Evaluable (EE) Population umfasste alle Patienten in der Ide-Cel-behandelten Population, bei denen eine Bewertung der Wirksamkeit zu Baseline und mindestens eine Bewertung nach Baseline (d. h. nach der Infusion mit Ide-Cel) durchgeführt wurde. Alle Wirksamkeits- und Verträglichkeitsanalysen wurden anhand der unterschiedlichen Dosierungen und der gesamten Ide-Cel-behandelten Population durchgeführt. Wirksamkeitsergebnisse für das Leukapherese Analyse-Set (ITT) werden, wo relevant, angegeben. Zudem wurden unterstützende Analysen zum Ansprechen mit der EE Population und dem Leukapherese Analyse-Set (ITT) durchgeführt. UE, die vor der Infusion mit Ide-Cel aufgetreten sind, wurden im Leukapherese Analyse-Set (ITT) und der Ide-Cel behandelten Population erhoben. Die primäre Analyse der Wirksamkeit erfolgte vom Prüfarzt basierend auf den Ansprechkriterien der International Myeloma Working Group (IMWG). <u>Interimsanalyse:</u> Es wurden keine formalen Zwischenanalysen geplant oder durchgeführt. Alle Ergebnisse stellen die primären Analysen dar. Der Sponsor übermittelte jedoch eine vorläufige Zusammenfassung der Ergebnisse zur Verträglichkeit und der Wirksamkeit aus Teil A der Studie CRB-401 am 18.07.2017 zur Überprüfung an die FDA. <u>Subgruppenanalysen</u>: Zusätzlich zu den Analysen, die alle mit Ide-Cel behandelten Patienten umfassten, wurden zusätzliche Subgruppenanalysen für Ansprechraten (ORR und CR-Rate) und DOR für folgende Patientenmerkmale durchgeführt (ausgewählte Subgruppenanalysen wurden auch für DOR und PFS durchgeführt): • Altersgruppe 1 (< 65, ≥ 65 Jahre) • Altersgruppe 2 (< 65 Jahre, 65 bis 69 Jahre, ≥ 70 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Ethnische Herkunft (weiß, afroamerikanisch/schwarz, asiatisch und andere) • Anzahl der vorausgegangenen Myelom-Therapien pro Jahr (≤ 1, > 1) • Refraktärität auf Anti-CD38-Antikörper (ja, nein) • Doppel-refraktär (Refraktärität auf IMiD® und PI (ja, nein))

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Revidiertes Internationales Staging System (R-ISS)-Stadium zu Baseline (I oder II vs. III) • BCMA Expression des Tumors zu Baseline (< 50 %, ≥ 50 % BCMA+) • Tumorbelastung zu Baseline (hoch ≥ 50 %, niedrig < 50 % Knochenmark % Plasmazellen) • Myelom-Brückentherapie (ja, nein) • Vorliegen eines extramedullären Plasmozytoms (ja, nein) Subgruppenanalysen für PFS, für Patienten, die die RP2D erhalten haben: • Myelom-Brückentherapie (ja, nein) • Anzahl der vorausgegangenen Myelom-Therapien pro Jahr (≤ 1, > 1) Subgruppenanalysen für UE, schwerwiegende UE, UE mit CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Grad 3 oder 4, UE von speziellem Interesse (UESI) wurden für folgende Patientenmerkmale durchgeführt: • Alter (< 65, ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Ethnische Herkunft (weiß, afroamerikanisch/schwarz, asiatisch und andere) • Refraktärität auf Anti-CD38-Antikörper (ja, nein) • BCMA Expression des Tumors zu Baseline (< 50 %, ≥ 50 % BCMA+) • Tumorbelastung zu Baseline (hoch ≥ 50 %, niedrig < 50 % Knochenmark % Plasmazellen) • Myelom-Brückentherapie (ja, nein)
	Resultate	

12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<u>Patientenfluss zum primären Datenschnitt am 22.07.2019:</u>
		• Gescreent gesamt: 114
		Teil A (Dosiseskalation)
		• Eingeschlossen: 24
		• Erhalt der Leukapherese: 24
		• Erhalt der LDC: 21
		• Erste Behandlung mit Ide-Cel: 21
		• Wiederbehandlung mit Ide-Cel: 8
		• Weiterhin in der Studie CRB-401: 4
		• Abbruch der Studie: 17
		• In LTFU Studie* übergegangen: 14
		  - Übergegangen in die Studie LTF-305: 13
		  - Abbruch der Studie LTF-305: 13
		  - Übergegangen in die Studie GC-LTFU-001: 3
		  - Abbruch der Studie GC-LTFU-001: 1
		• Weiterhin in der Studie GC-LTFU-001: 2
		Teil B (Dosisexpansion)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Eingeschlossen: 43 • Erhalt der Leukapherese: 43 • Erhalt der LDC: 41 • Erste Behandlung mit Ide-Cel: 41 • Wiederbehandlung mit Ide-Cel: 9 • Weiterhin in der Studie CRB-401: 13 • Abbruch der Studie CRB-401: 28 • In LTFU Studien übergegangen: 12 - Übergegangen in die Studie LTF-305: 7 - Abbruch der Studie LTF-305: 7 - Übergegangen in die Studie GC-LTFU-001: 7 - Abbruch der Studie GC-LTFU-001: 1 • Weiterhin in der Studie GC-LTFU-001: 6 <u>Patientenfluss zum Datenschnitt am 14.01.2020:</u> • Gescreent gesamt: 114 **Teil A (Dosiseskalation)** • Eingeschlossen: 24 • Erhalt der Leukapherese: 24 • Erhalt der LDC: 21 • Erste Behandlung mit Ide-Cel: 21 • Wiederbehandlung mit Ide-Cel: 8 • Weiterhin in der Studie CRB-401: 3 • Abbruch der Studie: 18 • In LTFU Studie* übergegangen: 15 - Übergegangen in die Studie LTF-305: 13 - Übergegangen in die Studie GC-LTFU-001: 2 **Teil B (Dosisexpansion)** • Eingeschlossen: 43 • Erhalt der Leukapherese: 43 • Erhalt der LDC: 41 • Erste Behandlung mit Ide-Cel: 41 • Wiederbehandlung mit Ide-Cel: 10 • Weiterhin in der Studie CRB-401: 10 • Abbruch der Studie CRB-401: 31 • In LTFU Studien übergegangen: 13 - Übergegangen in die Studie LTF-305: 7 - Übergegangen in die Studie GC-LTFU-001: 6 <u>Patientenfluss zum Datenschnitt am 07.04.2020:</u> • Gescreent gesamt: 114 **Teil A (Dosiseskalation)** • Eingeschlossen: 24 • Erhalt der Leukapherese: 24 • Erhalt der LDC: 21

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Erste Behandlung mit Ide-Cel: 21 • Wiederbehandlung mit Ide-Cel: 8 • Weiterhin in der Studie CRB-401: 3 • Abbruch der Studie: 18 • In LTFU Studie* übergegangen: 15 - Übergegangen in die Studie LTF-305: 13 - Übergegangen in die Studie GC-LTFU-001: 2 **Teil B (Dosisexpansion)** • Eingeschlossen: 43 • Erhalt der Leukapherese: 43 • Erhalt der LDC: 41 • Erste Behandlung mit Ide-Cel: 41 • Wiederbehandlung mit Ide-Cel: 10 • Weiterhin in der Studie CRB-401: 8 • Abbruch der Studie CRB-401: 33 • In LTFU Studien übergegangen: 14 - Übergegangen in die Studie LTF-305: 7 - Übergegangen in die Studie GC-LTFU-001: 7 Anzahl der Patienten pro Analysepopulation (450 x 10^6 CAR-positive T-Zellen, Teil A und Teil B): • Leukapherese Analyse-Set (ITT): 42 • Ide-Cel-behandelte Population: 38 • Ide-Cel-wiederbehandelte Population: 6 • EE Population: 38 • Auswertbare DLT Population: 9 * Die Studien LTF-305 und GC-LTFU-001 waren begleitende LTFU-Studien, in denen Patienten nach Beendigung/Abbruch der Studie CRB-401 übergegangen sind. Während einige Patienten direkt in die Studie GC-LTFU-001 übergegangen sind, traten einige erst in die Studie LTF-305 ein und ging dann von dort in die GC-LTFU-001 über. Die Studie LTF-305 wurde am 08.12.2015 von bluebird bio zur Erhebung langfristiger Nebenwirkungsdaten nach der Infusion mit Ide-Cel gestartet. Die Studie umschließt die an der Studie CRB-401 teilnehmenden Patienten, die entweder die fünfjährige Studienzeit abgeschlossen hatten oder eine PD gezeigt hatten und daher die Studie abgebrochen haben. Nach dem 07.02.2018 wurden die Patienten in die Studie GC-LTFU-001 aufgenommen, welches eine separate LTFU Studie war, die initiiert wurde, um langfristige Daten zu Nebenwirkungen aus allen von Celgene gesponserten Studien mit genmodifizierten T-Zellen zu sammeln. Der Patientenfluss für alle Datenschnitte ist in Abbildung 87 bis Abbildung 89 im Anschluss an diese Tabelle dargestellt.
13	Aufnahme/Rekrutierung	• Beginn der Studie: Der erste Patient hatte seinen ersten Besuch am 22.12.2015

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Beginn der Vorbehandlung: Die erste Leukapherese wurde am 14.01.2016 durchgeführt • Beginn der Behandlung: Der erste Patient erhielt die erste Infusion mit Ide-Cel am 16.02.2016 • Ende der Behandlung: Der letzte Patient erhielt die erste Infusion mit Ide-Cel am 07.01.2019 • PK Datenschnitt: 23.04.2019 • Primärer Datenschnitt: 22.07.2019 • Sekundärer Datenschnitt: 14.01.2020 • Tertiärer Datenschnitt: 07.04.2020 • Die Studie läuft noch. Voraussichtlicher Studienabschluss ist der 31.12.2022
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	Die Einschlusskriterien gewährleisteten den Einschluss von Patienten, die repräsentativ für die Population der Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom sind. Die Patientencharakteristika waren über die Zieldosierungen hinweg ausgewogen. Alle Patienten wiesen vor der Infusion mit Ide-Cel eine messbare Erkrankung auf. Bestimmte Patientencharakteristika unterschieden sich jedoch für die verschiedenen untersuchten Kohorten in der Studie, einschließlich der Tumor BCMA Expression und die Vortherapien. Detaillierte Baseline Patientencharakteristika können dem Modul 4 entnommen werden (siehe Tabelle 4-48).
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	Keine Angaben verfügbar. Eine aktive Kontrolle zum Nachweis der Nicht-Unterlegenheit wurde in dieser Studie nicht eingeschlossen.
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	Die Ide-Cel behandelte Population stellte die Population für die primären Analysen für Verträglichkeit und Wirksamkeit dar. Diese umfasste 62 Patienten.
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	Für die Darstellung der Ergebnisse und Schätzmethoden siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.
18	Zusätzliche Analysen	Datenschnitt für die primären Analysen war der 22.07.2019 (ca. sieben Monate nachdem der letzte Patient die erste Infusion mit Ide-Cel erhalten hat). Der sekundäre Datenschnitt war vom 14.01.2020 und der tertiäre vom 07.04.2020. Die Studie CRB-401 läuft immer noch, wobei zum Datenschnitt vom 07.04.2020 13 Patienten aus Teil A und sieben Patienten aus Teil B in die Studie LTF-305 und zwei Patienten aus Teil A und sieben Patienten aus Teil B in die Studie LTFU-001 übergegangen sind. Zusätzlich zu den Analysen am Ende von Teil A und zum spezifizierten finalen Analysezeitpunkt etwa sieben Monate nach der ersten Infusion mit Ide-Cel des letzten Patienten, wurden zusätzliche Analysen (einschließlich derer zu den primären und sekundären Endpunkten) je nach Bedarf zu anderen Zeitpunkten durchgeführt. Eine aktualisierte Analyse wird fünf Jahre nachdem der letzte Patient eine Infusion mit Ide-Cel erhalten hat durchgeführt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
19	Unerwünschte Wirkungen	Insgesamt zeigten die Studienergebnisse zum Datenschnitt vom 22.07.2019, 14.01.2020 und 07.04.2020 ein akzeptables und gut handhabbares Sicherheitsprofil.
	Diskussion	
20	Interpretation (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Die Studienergebnisse zum Datenschnitt vom 22.07.2019, 14.01.2020 und 07.04.2020 unterstützen die Antitumoraktivität und das annehmbare Sicherheitsprofil von Ide-Cel bei stark vorbehandelten Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom. Für Patienten mit Multiplem Myelom, die ≥ drei vorausgegangene Therapien erhalten haben, einschließlich einem IMiD®, einem PI und einem Anti-CD38-Antikörper, gibt es keine Standardtherapie. Die Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse dieser Studie zeigen, dass Ide-Cel, verabreicht als einmalige Infusion in einem Dosisbereich von 150 bis 540 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen[b], eine zusätzliche Behandlungsoption für diese Patienten darstellen kann.
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Die Studie wurde ausschließlich an Studienzentren in den USA durchgeführt. Der medizinische Versorgungsstandard ist hier mit Deutschland vergleichbar. Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland vor, die sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse auch unter Berücksichtigung der demographischen Daten und der Charakteristika der eingeschlossenen Patienten im Rahmen der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.
22	Bewertung der Evidenz	Nicht zutreffend.

a: nach TREND 2004

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. / Verfügbar unter https://www.cdc.gov/trendstatement, Zugriff: 24.03.2020

b: 150 x 10^6 CAR-positive T-Zellen entsprechen 133-181 x 10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen; 300 x 10^6 CAR-positive T-Zellen entsprechen 254-299 x 10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen; 450 x 10^6 CAR-positiven T-Zellen entsprechen 307-485 x 10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen.

c**:** Definiert als geschlechtsreife Frauen, die sich keiner Hysterektomie oder Tubenligatur unterzogen haben oder auf natürliche Weise postmenopausal für mindestens 24 aufeinander folgende Monate waren. Alle sexuell aktiven Frauen im gebärfähigen Alter und alle sexuell aktiven Männer mussten sich bereit dazu erklären, hochwirksame Verhütungsmethoden bis ein Jahr nach der letzten Infusion mit Ide-Cel zu verwenden.

d: Echte Abstinenz war akzeptabel, wenn dies dem bevorzugten und üblichen Lebensstil des Patienten entsprach. Periodische Abstinenz (z. B. Kalender, Ovulation, symptothermale, post-ovulatorische Methoden) und Coitus interruptus waren nicht akzeptable Methoden der Kontrazeption.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

e: Hochwirksame Formen der Kontrazeption sind definiert als solche, die bei der Anwendung mit einer niedrigen Rate versagen (d. h. weniger als 1 % pro Jahr), wenn sie konsequent und korrekt verwendet werden und ein Intrauterinpessar, ein hormonelles (oral, Injektionen, Implantate) Empfängnisverhütungsmittel, eine bilaterale Tubenligatur, oder die erfolgreiche Vasektomie des Partners umfassen.

f: Die MTD war definiert als die höchste Dosierung, die dosislimitierende Toxizitäten in weniger als zwei von sechs Patienten hervorrief. Damit eine Zieldosierung als MTD erklärt werden konnte, mussten mindestens fünf auswertbare Patienten ohne berichtete dosislimitierende Toxizitäten oder sechs auswertbare Patienten, wenn ein Patient eine DLT erfahren hatte, eingeschlossen werden.

g: Dosislimitierende Toxizitäten wurden definiert als alle mit Ide-Cel in Zusammenhang stehende Toxizitäten der Grade 3 bis 5, die innerhalb der ersten 21 Tage nach der Infusion mit Ide-Cel auftraten. Ausnahmen waren z. B. CRS des Grades ≤ 3, das innerhalb von drei Tagen auf eine angemessene medizinische Intervention ansprach (Erholung auf ≤ Grad 2) oder Neurotoxizität des Grades ≤ 3, die < drei Tage andauerte (Erholung auf ≤ Grad 2).

Abkürzungen: ADA: Anti-CAR-Antikörper (Antidrug antibody); ALT: Alanin Aminotransferase; ANC: Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count); AST: Aspartat-Aminotransferase; BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-cell maturation antigen); BSA: Body surface area; CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); CD: Cluster of Differentiation; CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); CrCl: Kreatinin-Clearance; CRS: Zykotin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); CSR: Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events); DLT: Dosislimitierende Toxizität (Dose-limiting toxicity); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EE: Efficacy Evaluable; FDA: Food and Drug Administration; FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte macrophage colony-stimulating factor); g/dL: Gramm pro Deziliter; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IFN: Interferon; IgA: Immunglobulin A; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; IHC: Immunhistochemie; IL: Interleukin; IMiD®: Immunmodulator; IMWG: International Myeloma Working Group; INR: Internationales normalisiertes Verhältnis (International Normalized Ratio); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); LTFU: Long-Term Follow-Up; MCP-1: Monozyten-Chemoattraktant-Protein; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg: Milligramm; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); MTD: Maximal verträgliche Dosis (Maximum tolerated dose); N: Anzahl Patienten; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PBMC: Mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (Peripheral Blood Mononuclear Cells); PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival); PI: Proteasominhibitor; PK: Pharmakokinetik; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); R-ISS: Revidiertes Internationales Staging System; RP2D: Empfohlene Phase II-Dosierung (150-540 x 10^6 CAR-positive T-Zellen); SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SRC: Safety Review Committee; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; TNF-α: Tumornekrosefaktor-alpha; TTNT: Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie (Time-to-Next-Treatment); UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ULN: Obergrenze des Normalbereichs (Upper limit of normal); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response); ZNS: Zentrales Nervensystem

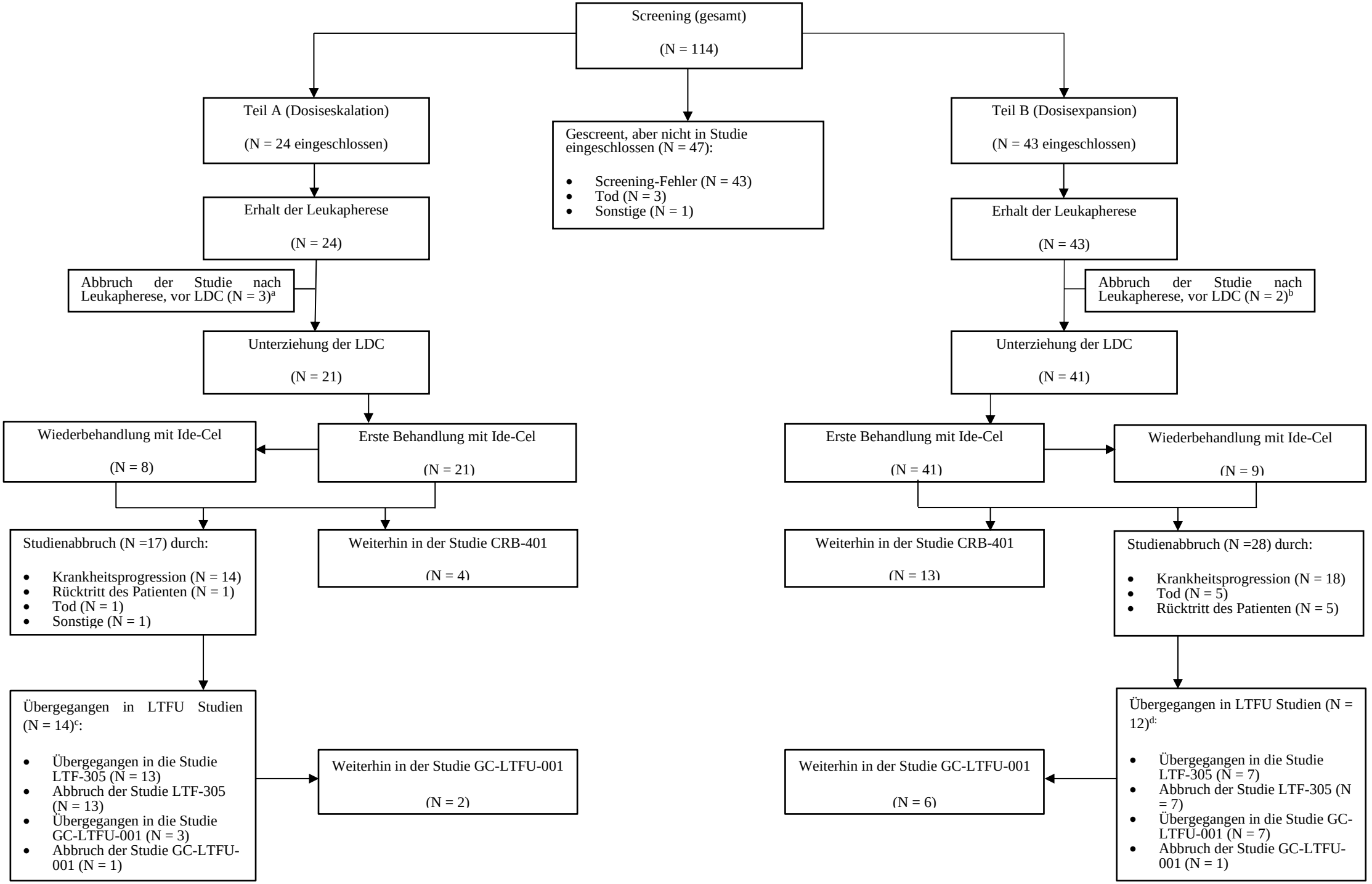

Screening (gesamt)
(N = 114)
Gescreent, aber nicht in Studie eingeschlossen (N = 47):
Screening-Fehler (N = 43)
Tod (N = 3)
Sonstige (N = 1)
Teil A (Dosiseskalation)
(N = 24 eingeschlossen)
Erhalt der Leukapherese
(N = 24)
Abbruch der Studie nach Leukapherese, vor LDC (N = 3)a
Unterziehung der LDC
(N = 21)
Wiederbehandlung mit Ide-Cel
(N = 8)
Erste Behandlung mit Ide-Cel
(N = 21)
Studienabbruch (N =17) durch:
Krankheitsprogression (N = 14)
Rücktritt des Patienten (N = 1)
Tod (N = 1)
Sonstige (N = 1)
Weiterhin in der Studie CRB-401
(N = 4)
Übergegangen in LTFU Studien (N = 14)c:
Übergegangen in die Studie LTF-305 (N = 13)
Abbruch der Studie LTF-305 (N = 13)
Übergegangen in die Studie GC-LTFU-001 (N = 3)
Abbruch der Studie GC-LTFU-001 (N = 1)
Weiterhin in der Studie GC-LTFU-001
(N = 2)
Teil B (Dosisexpansion)
(N = 43 eingeschlossen)
Erhalt der Leukapherese
(N = 43)
Abbruch der Studie nach Leukapherese, vor LDC (N = 2)b
Unterziehung der LDC
(N = 41)
Erste Behandlung mit Ide-Cel
(N = 41)
Wiederbehandlung mit Ide-Cel
(N = 9)
Weiterhin in der Studie CRB-401
(N = 13)
Studienabbruch (N =28) durch:
Krankheitsprogression (N = 18)
Tod (N = 5)
Rücktritt des Patienten (N = 5)
Übergegangen in LTFU Studien (N = 12)d:
Übergegangen in die Studie LTF-305 (N = 7)
Abbruch der Studie LTF-305 (N = 7)
Übergegangen in die Studie GC-LTFU-001 (N = 7)
Abbruch der Studie GC-LTFU-001 (N = 1)
Weiterhin in der Studie GC-LTFU-001
(N = 6)

Abbildung 87 (Anhang): Flow-Chart der Studie CRB-401 zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 22.07.2019

Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); LTFU: Long-time Follow-Up; N: Anzahl Patienten

a: Gründe für den Studienabbruch: Unerwünschtes Ereignis (N = 1); Entscheidung des Arztes (N = 1); Abbruch vor der Infusion mit Ide-Cel (N = 1)

b: Gründe für den Studienabbruch: Entscheidung des Arztes (N = 1); Krankheitsprogression (N = 1)

c: 13 Patienten sind direkt in die Studie LTF-305 übergegangen und 1 Patient ist direkt in die Studie GC-LTFU-001 übergegangen; 2 Patienten traten von der Studie LTF-305 zurück, um an der Studie GC-LTFU-001 teilzunehmen. Gründe für den Abbruch der Studie LTF-305 waren: Tod (N = 8); Widerruf der Einverständniserklärung (N = 3). Gründe für den Abbruch der Studie GC-LTFU-001 waren: Tod (N = 1)

d: 7 Patienten sind direkt in die Studie LTF-305 übergegangen und 5 Patienten sind direkt in die Studie GC-LTFU-001 übergegangen; 2 Patienten traten von der Studie LTF-305 zurück, um an der Studie GC-LTFU-001 teilzunehmen. Gründe für den Abbruch der Studie LTF-305 waren: Tod (N = 3); Andere (N = 2); Widerruf der Einverständniserklärung (N = 2). Gründe für den Abbruch der Studie GC-LTFU-001 waren: Tod (N = 1)

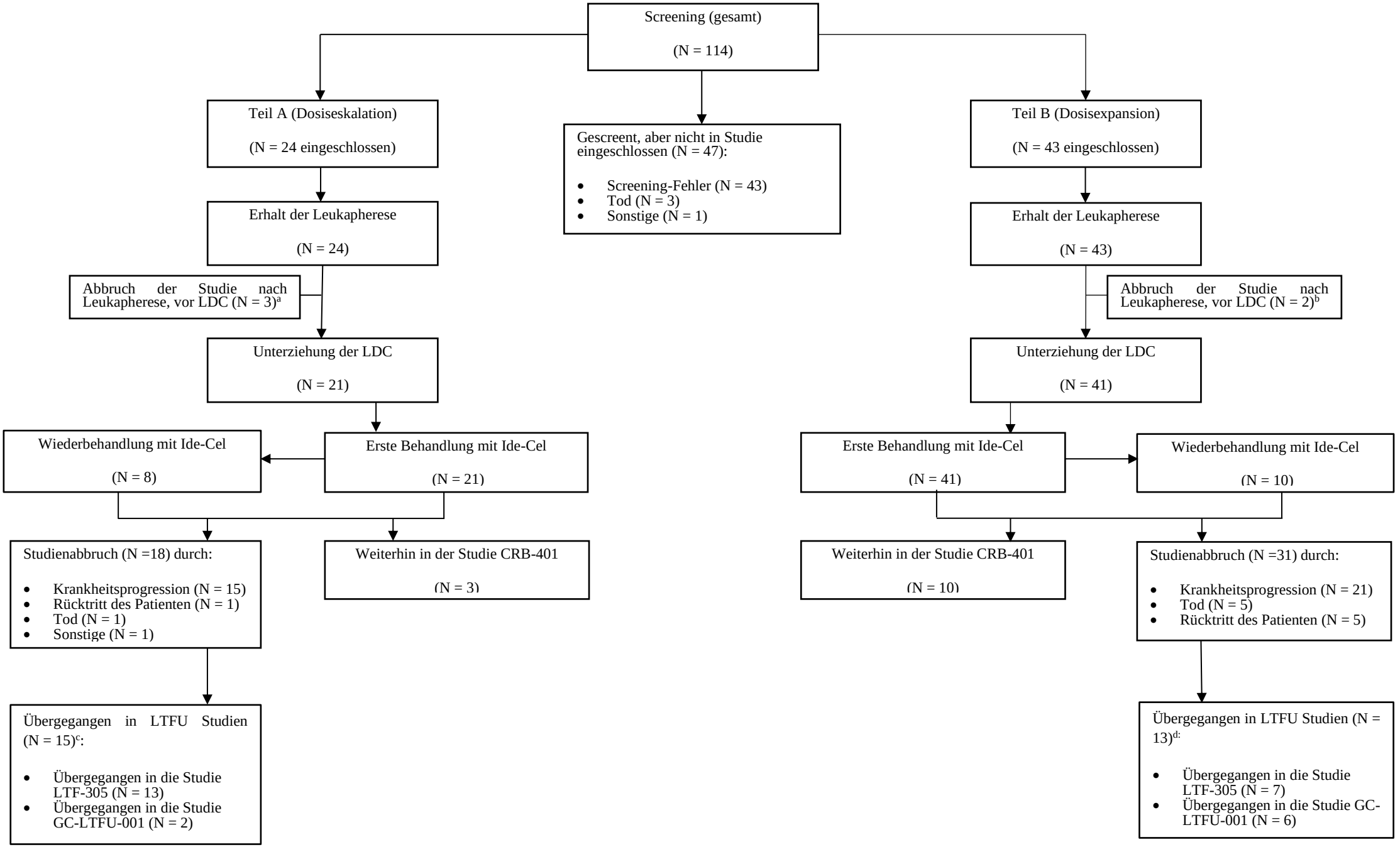

Screening (gesamt)
(N = 114)
Gescreent, aber nicht in Studie eingeschlossen (N = 47):
Screening-Fehler (N = 43)
Tod (N = 3)
Sonstige (N = 1)
Teil A (Dosiseskalation)
(N = 24 eingeschlossen)
Erhalt der Leukapherese
(N = 24)
Abbruch der Studie nach Leukapherese, vor LDC (N = 3)[a]
Unterziehung der LDC
(N = 21)
Wiederbehandlung mit Ide-Cel
(N = 8)
Erste Behandlung mit Ide-Cel
(N = 21)
Studienabbruch (N =18) durch:
Krankheitsprogression (N = 15)
Rücktritt des Patienten (N = 1)
Tod (N = 1)
Sonstige (N = 1)
Weiterhin in der Studie CRB-401
(N = 3)
Übergegangen in LTFU Studien (N = 15)[c]:
Übergegangen in die Studie LTF-305 (N = 13)
Übergegangen in die Studie GC-LTFU-001 (N = 2)
Teil B (Dosisexpansion)
(N = 43 eingeschlossen)
Erhalt der Leukapherese
(N = 43)
Abbruch der Studie nach Leukapherese, vor LDC (N = 2)[b]
Unterziehung der LDC
(N = 41)
Erste Behandlung mit Ide-Cel
(N = 41)
Wiederbehandlung mit Ide-Cel
(N = 10)
Weiterhin in der Studie CRB-401
(N = 10)
Studienabbruch (N =31) durch:
Krankheitsprogression (N = 21)
Tod (N = 5)
Rücktritt des Patienten (N = 5)
Übergegangen in LTFU Studien (N = 13)[d]:
Übergegangen in die Studie LTF-305 (N = 7)
Übergegangen in die Studie GC-LTFU-001 (N = 6)

Abbildung 88 (Anhang): Flow-Chart der Studie CRB-401 zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 14.01.2020

Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); LTFU: Long-time Follow-Up; N: Anzahl Patienten

a: Gründe für den Studienabbruch: Unerwünschtes Ereignis (N = 1); Entscheidung des Arztes (N = 1); Abbruch vor der Infusion mit Ide-Cel (N = 1)

b: Gründe für den Studienabbruch: Entscheidung des Arztes (N = 1); Krankheitsprogression (N = 1)

c: 13 Patienten sind direkt in die Studie LTF-305 übergegangen und 2 Patienten sind direkt in die Studie GC-LTFU-001 übergegangen; 2 Patienten traten von der Studie LTF-305 zurück, um an der Studie GC-LTFU-001 teilzunehmen.

d: 7 Patienten sind direkt in die Studie LTF-305 übergegangen und 6 Patienten sind direkt in die Studie GC-LTFU-001 übergegangen; 2 Patienten traten von der Studie LTF-305 zurück, um an der Studie GC-LTFU-001 teilzunehmen.

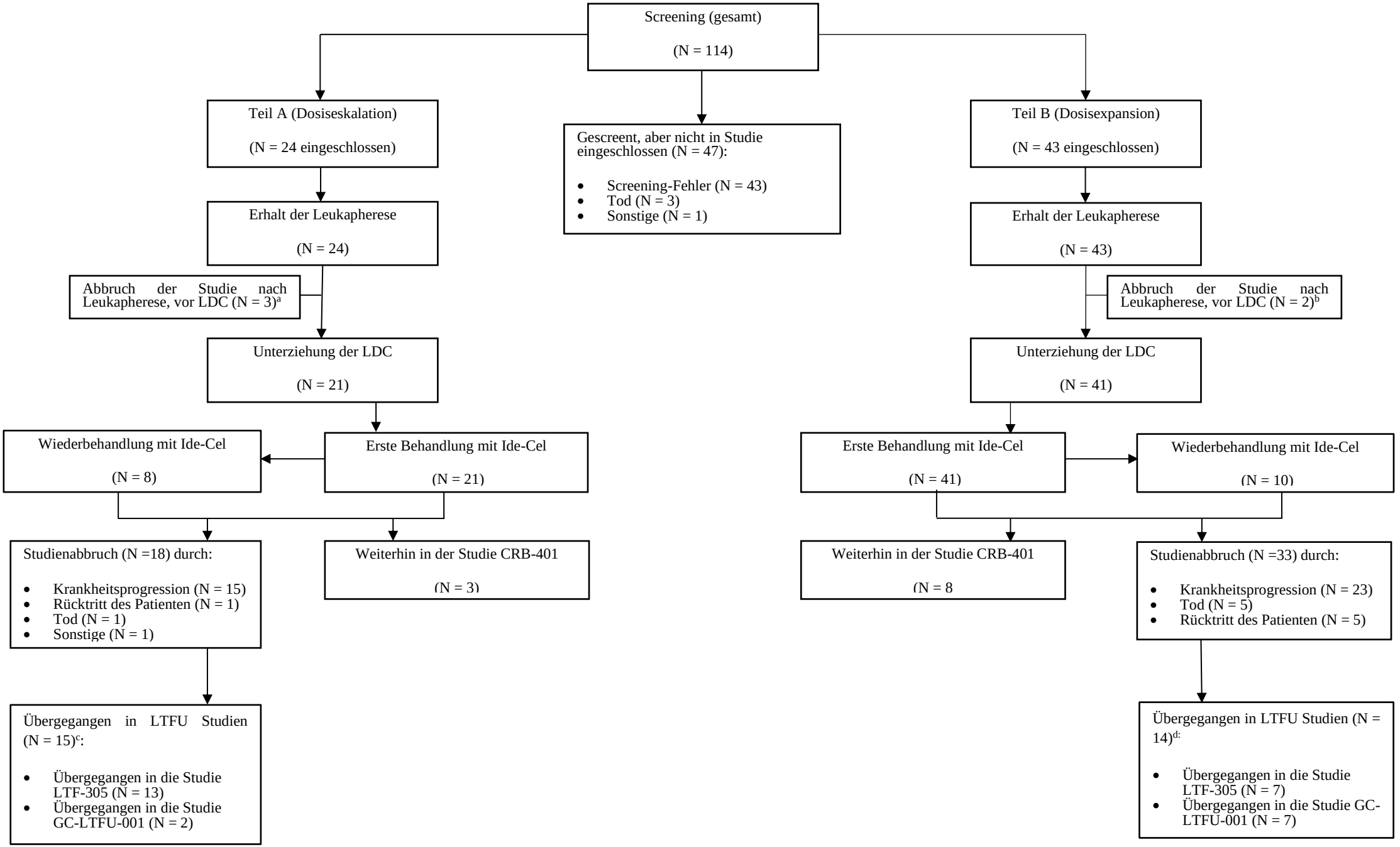

Screening (gesamt)
(N = 114)
Gescreent, aber nicht in Studie eingeschlossen (N = 47):
Screening-Fehler (N = 43)
Tod (N = 3)
Sonstige (N = 1)
Teil A (Dosiseskalation)
(N = 24 eingeschlossen)
Erhalt der Leukapherese
(N = 24)
Abbruch der Studie nach Leukapherese, vor LDC (N = 3)[a]
Unterziehung der LDC
(N = 21)
Wiederbehandlung mit Ide-Cel
(N = 8)
Erste Behandlung mit Ide-Cel
(N = 21)
Studienabbruch (N =18) durch:
Krankheitsprogression (N = 15)
Rücktritt des Patienten (N = 1)
Tod (N = 1)
Sonstige (N = 1)
Weiterhin in der Studie CRB-401
(N = 3)
Übergegangen in LTFU Studien (N = 15)[c]:
Übergegangen in die Studie LTF-305 (N = 13)
Übergegangen in die Studie GC-LTFU-001 (N = 2)
Teil B (Dosisexpansion)
(N = 43 eingeschlossen)
Erhalt der Leukapherese
(N = 43)
Abbruch der Studie nach Leukapherese, vor LDC (N = 2)[b]
Unterziehung der LDC
(N = 41)
Erste Behandlung mit Ide-Cel
(N = 41)
Wiederbehandlung mit Ide-Cel
(N = 10)
Weiterhin in der Studie CRB-401
(N = 8
Studienabbruch (N =33) durch:
Krankheitsprogression (N = 23)
Tod (N = 5)
Rücktritt des Patienten (N = 5)
Übergegangen in LTFU Studien (N = 14)[d:]
Übergegangen in die Studie LTF-305 (N = 7)
Übergegangen in die Studie GC-LTFU-001 (N = 7)

Abbildung 89 (Anhang): Flow-Chart der Studie CRB-401 zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 07.04.2020

Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); LTFU: Long-time Follow-Up; N: Anzahl Patienten

a: Gründe für den Studienabbruch: Unerwünschtes Ereignis (N = 1); Entscheidung des Arztes (N = 1); Abbruch vor der Infusion mit Ide-Cel (N = 1)

b: Gründe für den Studienabbruch: Entscheidung des Arztes (N = 1); Krankheitsprogression (N = 1)

c: 13 Patienten sind direkt in die Studie LTF-305 übergegangen und 2 Patienten sind direkt in die Studie GC-LTFU-001 übergegangen; 2 Patienten traten von der Studie LTF-305 zurück, um an der Studie GC-LTFU-001 teilzunehmen.

d: 7 Patienten sind direkt in die Studie LTF-305 übergegangen und 7 Patienten sind direkt in die Studie GC-LTFU-001 übergegangen; 2 Patienten traten von der Studie LTF-305 zurück, um an der Studie GC-LTFU-001 teilzunehmen.

Tabelle 4-159 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie CA089-003

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	**CA089-003: Assessment of the comparative effectiveness of Ide-Cel in clinical trials of patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM) versus real-world patients in NDS-MM-003 (KarMMa-RW)** Das Studienprotokoll CA089-003 beschreibt eine Sekundäranalyse zum indirekten Vergleich der Wirksamkeitsdaten aus klinischen Studien von Idecabtagen vicleucel (Ide-Cel, BB2121) und Real World Evidenz (RWE)-Daten von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom (RRMM). Zu diesem Zweck wurden die Wirksamkeitsdaten von Ide-Cel aus zwei klinischen Studien den Wirksamkeitsdaten aus der retrospektiven Kohortenstudie NDS-MM-003, gegenübergestellt. Die Auswertung wurde gemäß den methodischen Anforderungen und Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) durchgeführt; die Ergebnisse sollen als Evidenz im Nutzenbewertungsprozess von Ide-Cel im Anwendungsgebiet (AWG) RRMM in Deutschland verwendet werden. Die Studie NDS-MM-003 ist eine globale, nicht interventionelle, retrospektive Studie zur Datenerhebung bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom. Zu den Zielen der Studie gehörte die Beschreibung der Population in Bezug auf die Demographie, Krankheitscharakteristika und Behandlungssequenzen sowie Behandlungsergebnisse im klinischen Alltag (Real World, RW); für Patienten mit mindestens drei vorausgegangenen Myelom-Therapien einschließlich eines Immunmodulators (IMiD®), eines Proteasominhibitors (PI) und eines Anti-CD38-Antikörpers. Ein weiteres Ziel war es, die Ergebnisse dieser Population zu verwenden, um sie mit den Ergebnissen der Phase II-Studie BB2121-MM-001 (KarMMa) zu Ide-Cel zu vergleichen.
2	Einleitung Hintergrund	Das Multiple Myelom ist weltweit die zweithäufigste hämatologische Malignität bei Erwachsenen, wobei bis zu zwei Drittel der neu diagnostizierten Patienten mit Multiplem Myelom älter als 65 Jahre sind. Obwohl mit der Einführung von Wirkstoffen wie IMiD®, PI und monoklonalen Antikörpern der Therapieerfolg deutlich verbessert werden konnte, erleiden die meisten Patienten mit Multiplem Myelom unweigerlich ein Rezidiv. Ein rezidiviertes oder progressives Multiples Myelom ist mit schlechteren klinischen Ergebnissen, auch das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) betreffend, nach aufeinanderfolgenden erfolglosen Therapien verbunden. Es gibt derzeit keinen Konsensus über die beste Behandlung für Patienten, die einen IMiD®, einen PI und einen Anti-CD38-Antikörper erhalten haben, d. h. dreifach-exponiert sind. Das rezidivierte und/oder refraktäre Multiple Myelom ist mit schwerer Morbidität und vorzeitiger Mortalität verbunden und stellt nach wie vor ein AWG mit einem hohen therapeutischen Bedarf dar. Mit Ide-Cel, einer chimären Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor, CAR)-T-Zelltherapie, steht eine neue Therapieoption zur Behandlung von Patienten mit einem RRMM zur Verfügung, die mindestens drei vorausgegangene Myelom-Therapien erhalten haben, darunter ein IMiD®, ein PI und ein Anti-CD38-Antikörper. Die Zulassung von Ide-Cel basiert BB2121-MM-001 (KarMMa) und CRB-401. Beide Studien sind einarmige Studien. Mangels eines direkten Vergleichs in den klinischen Studien ist

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		eine Einordnung der klinischen Outcomes im Vergleich zu anderen Therapieoptionen zur Behandlung der Patienten nicht möglich. Die retrospektive Kohortenstudie NDS-MM-003 wurde mit dem Ziel initiiert, Charakteristika der Patienten mit einem RRMM, die mindestens drei vorausgegangene Myelom-Therapien einschließlich eines IMiD, PI und anti-CD38 Antikörper erhalten haben, zu beschreiben, und die Basis für eine vergleichend Bewertung der Wirksamkeit von Ide-Cel aus der Studie KarMMa mit Routinedaten zu liefern. Das Studienprotokoll CA089-003 beschreibt die Sekundäranalysen für die Beschreibung und den indirekten Vergleich der Ergebnisse zum OS aus den klinischen Studien KarMMa und CRB-401 zu Ide-Cel und der RWE Studie NDS-MM-003.
3	Zielsetzungen Endpunkte	**Primäres Ziel**: • Die Beschreibung von demografischen, klinischen und behandlungsbezogenen Charakteristika der Patienten in jeder Kohorte (NDS-MM-003, KarMMa und CRB-401) **Sekundäre Ziele**: • Beschreibung und Vergleich des OS zwischen Patienten in der Studie NDS-MM-003 gegenüber den Patienten in den klinischen Studien (KarMMa, CRB-401)
	Methoden	
4	Studiendesign	Das vorliegende Studienprotokoll beschreibt eine Sekundäranalyse einer retrospektiven Beobachtungskohorte (NDS-MM-003) und zweier einarmiger Interventionsstudien (KarMMa und CRB 401). • Die Studie NDS-MM-003 ist eine globale, nicht interventionelle, retrospektive Studie zur Datenerhebung über Patienten im klinischen Alltag mit RRMM, die mindestens drei vorausgegangene Myelom-Therapien einschließlich eines IMiD®, eines PI und eines Anti-CD38-Antikörpers erhalten haben (RRMM Kohorte). Aus dieser Kohorte wurden die Patienten ausgewählt, die die Einschlusskriterien der Studien zu Ide-Cel (KarMMa und CRB-401) erfüllt haben, um die Eligible RRMM Kohorte (ERRMM Kohorte) anhand ausgewählter Ein- und Ausschlusskriterien zu bilden. • Bei der Studie KarMMa handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische, multinationale Phase II-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Ide-Cel bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom nach mindestens drei vorausgegangenen Myelom-Therapien einschließlich eines IMiD, eines PI und eines Anti-CD38-Antikörpers untersucht. • Bei der Studie CRB-401 handelt es sich um eine zweiteilige, nicht randomisierte, offene, multizentrische Phase I-Studie in Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines IMiD®, eines PI und eines Anti-CD38-Antikörper erhalten haben. Die Studie umfasst einen Teil A (Dosiseskalation) und einen Teil B (Dosisexpansion).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
5	Rahmen	Das vorliegende Studienprotokoll beschreibt eine Sekundäranalyse von Daten aus bestehenden Quellen (retrospektive Studie NDS-MM-003, klinische Studien KarMMa und CRB-401). Die Methoden der Datenerhebung wurden in den Studienprotokollen der entsprechenden Studien detailliert beschrieben. Es wurde keine zusätzliche Datenerhebung durchgeführt, um diese Reanalyse zu ermöglichen. **A) Real-World-Population: NDS-MM-003** Die retrospektive Datensammlung erfolgte über Studienzentren in Nordamerika, Europa einschließlich Deutschland, dem US-Register Connect® MM Registry sowie externen Forschungsdatenbanken (Flatiron, Guardian Research Network, M2Gen, COTA). Die patientenindividuellen Daten wurden in einem „single data model" zusammengefasst. Folgende Analysepopulationen wurden definiert: • NDS-MM-003 RRMM Kohorte • NDS-MM-003 ERRMM Kohorte • NDS-MM-003 Matched ERRMM Kohorte (MRRMM) Die Patienten mussten bis zum 30.09.2018 mindestens drei vorherige Myelom-Therapien erhalten haben. **B) Ide-Cel Studienpopulationen: KarMMa und CRB-401** KarMMa: • Die KarMMa ITT Kohorte umfasste die Patienten des Leukapherese Analyse-Sets, definiert als alle Patienten, die gescreent wurden und eine Leukapherese erhalten haben. Patienten, welche später eine Dosierung von 150 x 10^6 CAR-T-Zellen erhalten haben, wurden ausgeschlossen, da diese Dosierung nicht der zugelassenen Dosierung entspricht. • Leukapherese des ersten Patienten: 03.01.2018 CRB-401: • Die CRB-401 ITT Kohorte umfasste Patienten des Leukapherese Analyse-Sets mit der RP2D (150 bis 450 x 10^6 CAR-T-Zellen) aus Teil A+Teil B, definiert als alle Patienten, die gescreent wurden und eine Leukapherese erhalten haben. Patienten, welche später eine Dosierung von 150 x 10^6 CAR-T-Zellen erhalten haben, wurden ausgeschlossen, da diese Dosierung nicht der zugelassenen Dosierung entspricht. • Leukapherese des ersten Patienten: 14.01.2016
6	Studienteilnehmer	**NDS-MM-003** RRMM Kohorte: **Einschlusskriterien:** • Alter ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt der Diagnose des Multiplen Myeloms • Dokumentierte Diagnose eines Multiplen Myeloms • Vortherapie mit IMiD®, PI und Anti-CD38-Antikörper • Vortherapie mit einem Anti-CD38-Antikörper am oder nach dem 16.11.2015 (erste Zulassung der FDA von Daratumumab) • Vortherapie mit mindestens drei Myelom-Therapien bis zum 30.09.2018: Die Induktionstherapie mit oder ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation und mit oder ohne Erhaltungstherapie wird als eine Myelom-Therapie betrachtet

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Mindestens zwei aufeinanderfolgende Behandlungszyklen für jedes Therapieregime, es sei denn eine Krankheitsprogression (Progressive Disease, PD) war das beste Ansprechen auf die Behandlung. **Ausschlusskriterien:** • Vortherapie mit einer B-Zell-Reifungsantigen (B-cell maturation antigen, BCMA)-gerichteten Therapie oder Gentherapie <u>ERRMM Kohorte:</u> Die ERRMM Kohorte wurde aus der RRMM Kohorte anhand der folgenden Einschlusskriterien generiert: **Einschlusskriterien:** • Refraktär gegenüber der letzten Therapie, wobei refraktär definiert war als dokumentierte PD während oder innerhalb von 60 Tagen (gemessen ab der letzten Dosis) nach Abschluss der Behandlung mit der letzten Myelom-Therapie vor Studieneintritt. • Messbare Erkrankung, gemessen am Serum/Urin M-Protein und/oder Serum-Freie Leichtketten (Free Light Chain, FLC)-Assay mit einem der folgenden Kriterien: o Serum M-Protein ≥ 1,0 g/dL o Urin M-Protein ≥ 200 mg/24 h o Serum FLC-Assay: FLC Level ≥ 10 mg/dL • Mindestens eine dokumentierte Krankheitsbeurteilung nach dem refraktären Zustand oder einen dokumentierten Tod (je nachdem was früher eintritt). • Initiierung einer nachfolgenden Myelom-Therapie Die Baseline (T0) war definiert als der Zeitpunkt, an dem der RW-Patient refraktär gegenüber der letzten Therapie wurde. **Ausschlusskriterien:** • Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) ≥ 2 zu Baseline (T0) • Patienten mit Beteiligung des Zentralen Nervensystems (ZNS) am Multiplen Myelom • Eine Vorgeschichte oder ein Vorliegen einer klinisch relevanten Pathologie des ZNS (z. B. Epilepsie, Krampfanfall, Parese, Aphasie, Schlaganfall, schwere Hirnverletzungen, Demenz, Parkinson, Kleinhirnerkrankung, organisches Hirnsyndrom oder Psychose) • Frühere ungelöste Leberpathologie zu Baseline (T0) (z. B. Zirrhose, Endstadium Lebererkrankung) • Frühere, ungelöste kardiale Pathologie zu Baseline (T0) (z. B. Herzinsuffizienz, schwere nicht-ischämische Kardiomyopathie (und Schweregrad), Schlaganfall, instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt oder ventrikuläre Arrhythmie) • Frühere, ungelöste Lungenpathologie zu Baseline (T0) (z. B. schweres Asthma, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)/Emphysem, interstitielle Lungenerkrankung, Lungenfibrose, pulmonale Hypertonie) • Unzureichende Nierenfunktion zu Baseline (T0) (Kreatinin-Clearance (CrCl) ≤ 45 ml/min unter Verwendung der Cockcroft-Gault Gleichung) • Unzureichende Knochenmarkfunktion zu Baseline (T0) • Aktuelle oder frühere virale Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HBC) oder dem Humanen Immundevizienz-Virus (HIV)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Solitäre Plasmazytome ohne andere Hinweise auf eine messbare Erkrankung • Aktuell bestehende oder frühere Plasmazellleukämie • Sekundäre Malignome, die in den letzten drei Jahren therapiebedürftig waren oder sich nicht in kompletter Remission befinden. Patienten mit nicht metastasiertem Basalzell- oder Plattenepithelhautkarzinom, oder zufälligem histologischem Befund von Prostatakrebs oder Prostatakrebs, der heilbar ist, können eingeschlossen werden. • Schwangerschaft während der Myelom-Therapie **<u>Ide-Cel Studien:</u>** Für den indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator wurden jeweils die Patienten des Leukapherese Analyse-Sets (ITT) aus den Studien KarMMa und CRB-401 herangezogen. Die Einschlusskriterien können den TRENDS entnommen werden (siehe Tabelle 4-157 und Tabelle 4-158).
7	Variablen	**Primärer Endpunkt:** Demografische, klinische und behandlungsbezogene Charakteristika wurden zum Indexdatum für die NDS-MM-003 RRMM und ERRMM Kohorten und den Leukapherese Analyse-Sets (ITT) der klinischen Ide-Cel Studien (KarMMa, CRB-401) zusammengefasst. • Demographie: o Alter o Altersgruppe o Geschlecht o Ethnische Herkunft • Klinische Charakteristika zu Baseline o Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) o International Staging System (ISS) bei Studieneintritt o Revised International Staging System (R-ISS) bei Studieneintritt o Zeit von der Erstdiagnose des Multiplen Myeloms bis zum Indexdatum o Zytogenetische Anomalien o Vorliegen eines Plasmozytoms o Beta-2-Mikroglobulin-Spiegel o Laktat-Dehydrogenase-Werte (U/L) o Kreatinin-Clearance-Werte (mL/min) • Behandlungsbezogene Charakteristika zu Baseline: o Vorherige Strahlentherapien zur Behandlung des Multiplen Myeloms o Vorherige Stammzellentransplantationen zur Behandlung des Multiplen Myeloms o Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien o Verteilung der vorausgegangen Myelom-Therapieren pro Jahr seit der Diagnose o Refraktäritätsstatus: - Refraktär gegenüber IMiD® - Refraktär gegenüber PI - Refraktär gegenüber Anti-CD38-Antikörper (Daratumumab, Isatuximab und MOR202)

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>

Doppel-refraktär (gegenüber IMiD® und PI)
Dreifach-refraktär (gegenüber IMiD®, PI und Anti-CD38-Antikörper)

Sekundäre Endpunkte:
Die Ergebnisse für die sekundären Endpunkte wurden im Nachbeobachtungszeitraum ausgewertet, definiert als der Zeitraum vom Indexdatum bis zum Tod des Patienten, Zeitpunkt des Datenschnitts oder des Studienabbruchs, je nachdem, was früher eintrat.
<table>
<tr><th>Vergleichende Kohorten</th><th>Ergebnisse</th><th>Endpunkt</th></tr>
<tr><td>KarMMa Leukapherese Analyse-Set (ITT) vs. NDS-MM-003 ERRMM</td><td>• Hazard Ratio (HR) (undadjustiert)
• HR (adjustiert, verschiedene Analysen)</td><td>• OS</td></tr>
<tr><td>CRB-401 Leukapherese Analyse-Set (ITT) vs. NDS-MM-003 ERRMM</td><td>• Hazard Ratio (HR) (undadjustiert)
• HR (adjustiert, verschiedene Analysen)</td><td>• OS</td></tr>
</table>
Unabhängige Variablen von Interesse:
Die wichtigste unabhängige Variable von Interesse für die vergleichenden Analysen war die Zugehörigkeit zu der Studienkohorte.

Andere Confounder/Kontrollvariablen:
Auf Empfehlung des G-BA im Rahmen eines Beratungsgespräches am 07.10.2020 wurde eine separate systematische Literaturrecherche (SLR) durchgeführt, um relevante Confounder zu identifizieren. Dabei wurden Literaturplattformen wie EMBASE, MEDLINE und Cochrane sowie HTA-Webseiten einschließlich der des G-BA genutzt. Im Anschluss wurden deutsche klinische Experten zur Behandlung des Multiplen Myeloms im Rahmen von Experteninterviews zur Relevanz der Confounder für das aktuelle AWG von Ide-Cel befragt. Die Experten waren hinsichtlich der zu Grunde liegenden Studien, der Quellen und den Meinungen der anderen Experten verblindet, um eine unvoreingenommene Beurteilung zu gewährleisten. Die Expertenmeinungen wurden als ergänzende Information zur SLR und Auswahl der Confounder verwendet. Confounder, die in allen drei Datenquellen bzw. Studien vorhanden sind, wurden für die finalen adjustierten Analysen verwendet. Identifizierte Confounder, die nicht in den Datenquellen verfügbar sind, wurden hinsichtlich ihrer Relevanz und des möglichen Einflusses auf die Ergebnisse diskutiert.
</td></tr>
<tr><td>8</td><td>Datenquellen / Messmethoden</td><td>Bei dem Studienprotokoll CA089-003 handelt es sich um eine Sekundäranalyse von Daten aus den bestehenden Quellen NDS-MM-003 (retrospektive Beobachtungsstudie) und KarMMa und CRB-401 (klinische Studien)). Die Methoden der Datenerhebung wurden in den ursprünglichen Studienprotokollen detailliert beschrieben und es wurde keine zusätzliche Datenerhebung durchgeführt, um diese Reanalyse zu ermöglichen.
Die Real-World Daten der Studie NDS-MM-003 wurden retrospektiv aus drei Arten von Quellen erworben:</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		1) <u>Klinische Studienzentren</u> Die klinischen Zentren befanden sich hauptsächlich in Nordamerika und Europa und umfassten verschiedene akademische Zentren, von denen einige an der Zulassungsstudie KarMMa teilnehmen, während andere nicht teilnehmen. Bei der Auswahl der Studienzentren wurden folgende Kriterien berücksichtigt: o Anzahl der Patienten, die an dem Standort wegen RRMM behandelt wurden o Möglichkeit, Daten auf Patientenlevel zu teilen o Verfügbarkeit wichtiger klinischer Informationen wie frühere und aktuelle Behandlungen und laufende Krankheitsabschätzungen o Übereinstimmung der benötigten Zeit für den Datenzugang und die Auftragsvergabe mit dem Zeitplan der Studie 2) <u>Connect MM Registry</u> Das Connect® MM-Register ist eine multizentrische, prospektive Beobachtungskohortenstudie zur Untersuchung des natürlichen Verlaufs und der RW Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom. Alle geplanten Besuche, die Therapieauswahl und die Beurteilung des Krankheitsverlaufs werden nach dem Ermessen des behandelnden Arztes im Rahmen seiner üblichen Behandlung durchgeführt. Das Register umfasst Patienten aus etwa 200 Zentren in den USA. Studienzentren mit Erfahrung in onkologischen/hämatologischen Studien und Registern sowie mit einer ausreichenden Anzahl von Patienten mit Multiplem Myelom, wurden für die Teilnahme ausgewählt. <u>Externe Forschungsdatenbanken</u> o **(COTA -The COTA Real-World Evidence (RWE) Database:** umfasste anonymisierte (Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA) konforme) elektronische Patientenakten von akademischen, gewinnorientierten und kommunalen onkologischen Einrichtungen und Krankenhaussystemen auf Patientenlevel o **Flatiron – The Flatiron Health database:** eine US-longitunale, geografisch und demografisch vielfältige Datenbank mit anonymisierten Daten aus elektronischen Patientenakten von teilnehmenden Krebskliniken o **Guardian Research Network (GRN):** ein landesweites Konsortium von regionalen kommunalen Gesundheitssystemen, das klinische und molekulare onkologische Echtzeitinformation aus anonymisierten elektronischen Patientenakten nutzt o **M2Gen:** M2Gen arbeitet mit dem ORIEN™-Netz zusammen, einem Zusammenschluss von 19 der landesweit führenden Krebszentren. Patienten, die in einem der ORIEN-Krebszentren behandelt werden, können dem Total Cancer Care (TCC) Protocol™ zustimmen, welches die Erfassung ihrer longitunalen klinischen Daten für die Krebsforschung ermöglicht.

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td>9</td><td>Bias</td><td>Die Daten der Studie NDS-MM-003 wurden aus elektronischen Datenbanken und Patientenakten zusammengestellt, deren primärer Zweck die Dokumentation der klinischen Versorgung war. Die Prozesse zwischen und möglicherweise auch innerhalb von eingeschlossenen Zentren waren nicht vorgeschrieben oder standardisiert, und auch die Zeitpläne für Patientenbesuche waren nicht durch das Studienprotokoll vorgegeben. Daher ist es möglich, dass Patienteninformationen fehlen oder unvollständig sind. Um möglichen Verzerrungen zu begegnen, wurde die vergleichende Bewertung auf den Endpunkt Gesamtüberleben beschränkt, der aufgrund seiner objektiven Erfassbarkeit robust gegenüber derartigen Verzerrungen ist.

Angesichts der retrospektiven und nicht-randomisierten Natur der RWE Daten gibt es einige inhärente Limitationen beim Vergleich der betrachteten Kohorten. Um einer Verzerrung zu begegnen und eine Strukturgleichheit zwischen den zu vergleichenden Kohorten anzunähern, wurden die folgenden Maßnahmen ergriffen:
Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl der RW-Kohorten wurden an die der klinischen Studien angeglichen, um bestmöglich Patienten mit vergleichbaren Baseline Charakteristika zu berücksichtigen
Es wurde eine SLR zu Identifikation von Confoundern unter Einbindung deutscher klinischer Experten durchgeführt
Die so identifizierten Confounder wurden bei der Berechnung von Propensity Scores und in multivariaten Regressionsmodellen verwendet
Die Analysen wurden unter Verwendung Propensity Score basierter Verfahren (wie z. B. Gewichtung, matching) durchgeführt
Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt</td></tr>
<tr><td>10</td><td>Studiengröße</td><td><table>
<tr><th>Kohorten</th><th>Stichprobengröße</th></tr>
<tr><td colspan="2">Klinische Studienkohorten</td></tr>
<tr><td>KarMMa Leukapherese Analyse-Set (ITT)</td><td>136</td></tr>
<tr><td>CRB-401 Leukapherese Analyse-Set (ITT)</td><td>42</td></tr>
<tr><td colspan="2">RWE Kohorten</td></tr>
<tr><td>NDS-MM-003 RRMM</td><td>1.171</td></tr>
<tr><td>NDS-MM-003 ERRMM</td><td>190</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>11</td><td>Quantitative Variablen</td><td>Demographie, klinische und behandlungsbezogene Charakteristika, OS</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	• Die zusammenfassenden Statistiken für kontinuierliche Variablen umfassten für diese Studie die Stichprobengröße (N), den Mittelwert, die SD, den Median, das Minimum, die 25 (Q1) und 75 (Q3) Perzentile und das Maximum. • Kategoriale Variablen wurden als Anzahl (N) und Häufigkeiten (%) angegeben. • Alle Ergebnisse zu Ereigniszeitanalysen wurden anhand der Kaplan--Meier (KM) Methodik bewertet und unter Verwendung deskriptiver Statistiken mit dem 95 %-KI und KM-Kurven berichtet. • Bei allen statistischen Tests des Behandlungseffekts wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 für zweiseitige Tests verwendet. P-Werte die auf 0,0000 gerundet wurden, wurden als < 0,0001 dargestellt. KI wurden als zweiseitige 95 % - KI dargestellt, sofern es nicht anders für eine spezifische Analyse vorgesehen war. • Der Anteil der Patienten mit fehlenden Werten wurden angegeben. **Analyse der primären Ziele:** Alle Analysen waren deskriptiv; kategoriale Variablen wurden als Anzahl (N) und Häufigkeiten (%) angegeben. Kontinuierliche Variablen wurden anhand von Mittelwert, 95 %-KI, SD, Median, Minimal- und Maximalwert und Interquartilsbereich angegeben. **Analyse der sekundären Ziele:** Das OS wurde anhand der KM Methodik ausgewertet und anhand deskriptiver Statistik mit 95 %-KI und KM-Kurven berichtet. Es wurden Vergleiche zwischen den folgenden Kohorten unter Verwendung sowohl adjustierter als auch unadjustierter Analysen durchgeführt: • KarMMa Leukapherese Analyse-Set (ITT) vs. NDS-MM-003 ERRMM Kohorte • CRB-401 Leukapherese Analyse Set (ITT) vs. NDS-MM-003 ERRMM Kohorte <u>Unadjustiert</u>: Für den Vergleich zwischen den Kohorten der Studie NDS-MM-003 und den Ide-Cel Studien wurde ein univariates Cox-Proportional-Hazards-Modell verwendet und das zugehörige Hazard Ratio (HR) mit 95 %-KI und p-Werten berichtet. Die Proportionalitätsannahmen wurden vor der Durchführung geprüft. <u>Adjustiert:</u> Relevante Confounder wurden in einer separaten SLR und durch Befragung klinischer Experten identifiziert. Confounder, die in beiden zu vergleichenden Datenquellen verfügbar waren und mindestens 70 % nicht fehlende Werte haben, wurden in den adjustierten Analysen herangezogen. Die stabilisierte Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) Schätzung und das multivariable Modell wurden als primäre Methodik für die Confounderadjustierung verwendet; das 1:1 Greedy Nearest Neighbor Matching auf der Basis von Propensity Scores wurde als Sensitivitätsanalyse dargestellt. Adjustierte HR wurden dann für das OS anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells berechnet. <u>Propensity Score Modellierung:</u>

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Propensity Scores (PS) wurden zunächst auf Patientenebene berechnet, um den Einfluss der identifizierten Confounder auf die Auswahl der Behandlung (d. h. der Kohorte) zusammenzufassen. Alle Confounder, die durch die SLR und die Expertenbewertung identifiziert wurden, wurden im Modell berücksichtigt (sofern verfügbar). PS-stabilisierte IPTW wurden dann verwendet, um einen Ausgleich der Confounder zwischen den Kohorten der NDS-MM-003- und den Ide-Cel Studienpopulationen durchzuführen. Die stabilisierten Gewichte basierten auf dem für jeden Patienten berechneten PS. Für die Patienten der Ide-Cel Studien waren die Gewichte 1/PS mal dem Anteil der Patienten in der entsprechenden Ide-Cel Studienkohorte. Für die NDS-MM-003-Patienten waren die Gewichte entsprechend 1/(1-PS) mal dem Anteil der Patienten in der NDS-MM-003 Kohorte. Da nach der PS-Gewichtung immer noch ein gewisses Ungleichgewicht zwischen den beiden Kohorten bestehen konnte, wurden doppelt robuste Verfahren verwendet. Ein solcher Ansatz sah vor, dass unbalancierte Confounder in das Regressionsmodell aufgenommen wurden, um adjustierte vergleichende Analysen durchzuführen.

<u>Sensitivitätsanalyse:</u>
Als Sensitivitätsanalyse wurde eine 1:1 Greedy Nearest Neighbor Matching Analyse durchgeführt. Dafür wurde der nächste Nachbar in der relevanten Kohorte der NDS-MM-003 mit einem Patienten der Kohorte der Ide-Cel Studien gepaart. Das Matching erfolgte auf dem Logit des PS unter Verwendung einer Caliper-Distanz von 0,2 Standardabweichungen. Das bedeutet, dass Patienten nur dann gematcht wurden, wenn der Unterschied in den Logits des PS für Paare von Probanden aus den beiden Gruppen entsprechend ≤ 0,2 mal die gepoolte Schätzung der gemeinsamen Standardabweichung der Logits des PS betrug.</td></tr>
<tr><td></td><td>Resultate</td><td></td></tr>
<tr><td>13</td><td>Teilnehmer</td><td>
<table>
<tr><th>Kohorten</th><th>Stichprobengröße</th></tr>
<tr><td colspan="2">Klinische Studienkohorten</td></tr>
<tr><td>KarMMa Leukapherese Analyse-Set (ITT)</td><td>136</td></tr>
<tr><td>CRB-401 Leukapherese Analyse-Set (ITT)</td><td>42</td></tr>
<tr><td colspan="2">NDS-MM-003 Kohorten</td></tr>
<tr><td>NDS-MM-003 RRMM</td><td>1.171</td></tr>
<tr><td>NDS-MM-003 ERRMM</td><td>190</td></tr>
</table>

Der Patientenfluss zur Studie NDS-MM-003 ist in Abbildung 89 dargestellt.</td></tr>
<tr><td>14</td><td>Deskriptive Daten</td><td>Die Baseline Charakteristika spiegeln eine stark vorbehandelte und refraktäre Patientenpopulation wider. Alle weiteren Baseline Patientencharakteristika können dem Modul 4 entnommen werden (siehe Tabelle 4-109).</td></tr>
<tr><td>15</td><td>Ergebnisdaten</td><td>Die Baseline Charakteristika der RRMM und ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003 und der Leukapherese Analyse-Sets (ITT) der Studien KarMMa und CRB-401 sowie die Ergebnisse zum OS sind in Abschnitt 4.3.2.4 dargestellt.</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
16	Ergebnisse	Die Baseline Charakteristika der RRMM und ERRMM Kohorte der Studie NDS-MM-003 und der Leukapherese Analyse-Sets (ITT) der Studien KarMMa und CRB-401 sowie die Ergebnisse zum OS sind in Abschnitt 4.3.2.4 dargestellt.
17	Weitere Auswertungen	Es wurden keine weiteren Auswertungen geplant.
	Diskussion	
18	Hauptergebnisse	Für die Hauptanalyse, unter Verwendung der IPTW Methodik, zeigte sich für den Vergleich des OS KarMMa vs. NDS-MM-003 ein HR von 0,45 (95 %-KI [0,27; 0,75]; p-Wert 0,0021) und damit eine stärkere Reduktion des Sterberisikos unter der Behandlung mit Ide-Cel. Für den Vergleich CRB-401 vs. NDS-MM-003 mithilfe von IPTW zeigte die Analyse des OS ein HR von 0,34 (95 %-KI [0,14; 0,81]; p-Wert 0,0153) und damit ebenfalls eine stärkere Reduktion des Sterberisikos unter der Behandlung mit Ide-Cel. Bei den Analysen KarMMa vs. NDS-MM-003 zeigte sich eine signifikante Risikoreduktion von 51 % bis 66 % von Ide-Cel gegenüber dem Standard of Care. Bei den Analysen CRB-401 vs. NDS-MM-003 zeigte sind eine signifikante Risikoreduktion von 66 % bis 76 % von Ide-Cel gegenüber dem Stand of Care. Insgesamt zeigten alle Analysen einen statistisch signifikanten Vorteil für Ide-Cel. Zudem waren die Ergebnisse für die unterschiedlichen Analysen über beide Ide-Cel Studien hinweg konsistent. Alle Ergebnisse zum OS sind in Abschnitt 4.3.2.4.3.1 dargestellt.
19	Einschränkungen	Die Daten der Studie NDS-MM-003 wurden aus elektronischen Datenbanken und Patientenakten zusammengestellt, deren primärer Zweck die Dokumentation der klinischen Versorgung ist. Die Prozesse zwischen und möglicherweise auch innerhalb von eingeschlossenen Zentren waren nicht vorgeschrieben oder standardisiert, und auch die Zeitpläne für Patientenbesuche waren nicht durch das Studienprotokoll vorgegeben. Daher ist es möglich, dass Patienteninformationen fehlen oder unvollständig sind. Eine weitere Einschränkung der Analyse sind die fehlenden Daten aus den RW-Datenquellen, die zu Herausforderungen bei der Auswahl der Confounder für das Propensity Score Matching führen können. Die unbeobachteten Confounder können eine weitere Einschränkung für diese Analyse sein. Des Weiteren ist der Vergleich von RW-Daten mit den Daten einer klinischen Studie aufgrund der Unterschiede in der Untersuchungshäufigkeit nicht optimal; Patienten, die in die klinische Studie aufgenommen wurden, werden möglicherweise häufiger monitoriert, was eine präzise Bestimmung des Zeitpunkts der Progression oder des Ansprechens auf die Behandlung ermöglicht. Dies könnte zu einer fälschlich verlängerten Zeit bis zur Progression oder dem Ansprechen auf die Behandlung in dieser Gruppe und letztlich zu verzerrten Schätzungen führen, da bei den Patienten in der RW-Studie (NDS-MM-003) die PD möglicherweise später diagnostiziert und erfasst wird als bei den Patienten in der klinischen Studie (KarMMa und CRB-401).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Angesichts der retrospektiven und nicht-randomisierten Natur der RWE Daten gibt es einige inhärente Limitationen. Strikte Ein- und Ausschlusskriterien wurden für die Auswahl der RWE Kohorten festgelegt, um bestmöglich Patienten mit vergleichbaren Baseline Charakteristika zu berücksichtigen. Verzerrungen durch nicht gemessene Störfaktoren sind jedoch immer eine Herausforderung in solchen Studien und konnten möglicherweise nicht vollständig kontrolliert und zwischen den beiden Gruppen ausgeglichen werden. Die Propensity Score Methodik wurde angewendet und Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt, um die Robustheit der Vergleiche sicherzustellen. Eine SLR zur Identifikation von Confoundern, die für die Gewichtung der RWE und Ide-Cel Kohorten herangezogen wurden, wurde unter Einbindung deutscher klinischer Experten durchgeführt.
20	Interpretation	Die Studienergebnisse für das OS zeigen eine stärkere Reduktion des Sterberisikos unter der Behandlung mit Ide-Cel im Vergleich zum Standard of Care. Dabei zeigen alle Analysen einen statistisch signifikanten Vorteil für Ide-Cel.
21	Übertragbarkeit	Die Datensammlung für die Studie NDS-MM-003 schloss Studienzentren in Deutschland sowie in zahlreichen weiteren europäischen Ländern (Belgien, Frankreich, Italien, Niederlande, Norwegen, Spanien und das Vereinigte Königreich) und der USA ein. Der medizinische Versorgungsstandard ist hierbei mit Deutschland vergleichbar. Es liegen auch hier keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland vor, die sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Des Weiteren wurden für die Identifikation und Bewertung der Confounder deutsche Experten einbezogen, um die Analysen nach Confoundern zu adjustieren, die für den deutschen Versorgungskontext relevant sind. Es ist daher von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Ebenso ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studien KarMMa und CRB-401 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (siehe Tabelle 4-157 und Tabelle 4-158).
	Zusätzliche Informationen	
22	Finanzierung	Sponsor der Studie ist Bristol-Myers Squibb.

Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-cell maturation antigen); CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); CD: Cluster of Differentiation; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic obstructive pulmonary disease); CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); CrCl: Kreatinin-Clearance (Creatinine clearance); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ERRMM: Eligible RRMM; FLC: Freie Lichtketten (Free light chain); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GLM: Generalisiertes lineares Modell (Generalized linear model); HIPAA: Health Insurance Portability and Accountability Act; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio; HRU: Ressourcenverbrauch (Healthcare Resource Utilization); HTA: Health Technology Assessment; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IMiD®: Immunmodulator; ISS: International Staging System; IPTW: Inverse Probability Treatment Weighting; MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PI: Proteasominhibitor; PS: Propensity Score; R-ISS: Revised International Staging System; RR: Relatives Risiko (Relative Risk); RRMM: rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom; RW: Real World; RWE: Real World Evidenz; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design T0: Baseline; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); ZNS: Zentrales Nervensystem

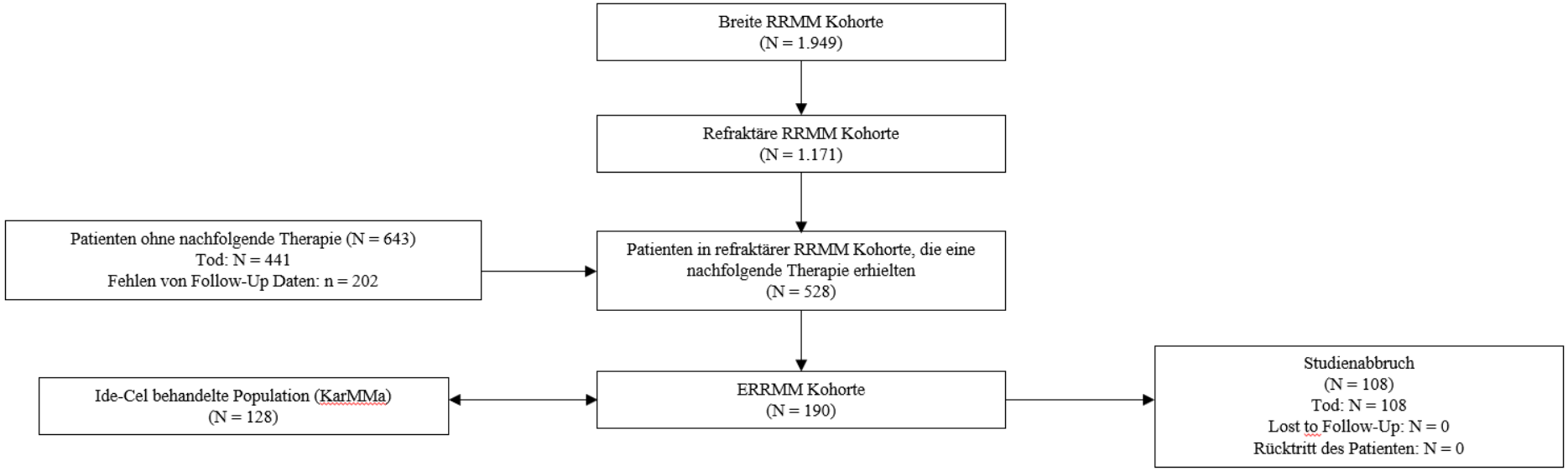


Abbildung 90 (Anhang): Flow-Chart der Studie NDS-MM-003

Tabelle 4-160 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie CA089-007

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	**CA089-007: ASSESSMENT OF THE COMPARATIVE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF IDE-CEL IN CLINICAL TRIALS OF PATIENTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (MM) VERSUS REAL-WORLD PATIENTS IN PREAMBLE** Das Studienprotokoll CA089-007 beschreibt eine Sekundäranalyse zum indirekten Vergleich der Wirksamkeitsdaten aus klinischen Studien von Idecabtagen vicleucel (Ide-Cel, BB2121) und Real World Evidenz (RWE)-Daten von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom (rrMM). Zu diesem Zweck wurden die Wirksamkeitsdaten von Ide-Cel aus zwei klinischen Studien den Wirksamkeitsdaten aus der prospektiven Beobachtungsstudie PREAMBLE, gegenübergestellt. Die Auswertung wurde gemäß den methodischen Anforderungen und Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) durchgeführt; die Ergebnisse sollen als Evidenz im Nutzenbewertungsprozess von Ide-Cel im Anwendungsgebiet (AWG) RRMM in Deutschland verwendet werden. Die Studie PREAMBLE ist eine prospektive, multi-regionale, nicht-interventionelle Kohortenstudie mit bis zu drei Jahren Follow-Up für rezidivierte/refraktäre Patienten und fünf Jahren Follow-Up für Patienten, die eine Erstlinienlinientherapie erhalten. Während des gesamten Beobachtungszeitraums (von der ersten Studienvisite des ersten Patienten bis zur letzten Studienvisite des letzten Patienten) wird der Vitalstatus aller Patienten alle sechs Monate ermittelt, bis zum Ende des 3-Jahres und 5-Jahres Follow-Up, bis zum Tod, bis zum Widerruf der Einwilligung, bis zur Einschreibung in eine klinische Studie für das Multiple Myelom, bis zum Ende der Nachbeobachtung („Lost-to-follow-up“) oder bis zum Ende der Studie, je nachdem was zuerst eintritt. Die Patienten können in die neuen Wirkstoffklassen mit neuen Wirkmechanismen (Mechanisms of action, MOA) (z. B. monoklonaler Antikörper (mAbs), Histon-Deacetylase-Inhibitor (HDACI), Akt-Inhibitoren oder Kombinationstherapien) aufgenommen werden, sobald diese neuen Behandlungen zugelassen sind.
2	Einleitung Hintergrund	Beim RRMM hat die Einführung neuer Behandlungswirkstoffe zu einer sich schnell entwickelnden und vielfältigen Therapielandschaft geführt. Der Einsatz von Immunmodulatoren (IMiD®), Proteasominhibitoren (PI) und Anti-CD38-Antikörpern beim RRMM hat zu verbesserten Patienten Outcomes beigetragen. Allerdings stehen Patienten mit einem RRMM, die einen IMiD®, PI und Anti-CD38-Antikörper erhalten haben (d. h. Triple-Class-Exposure) derzeit nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zu Verfügung.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Da es sich sowohl bei den Zulassungsstudien für Ide-Cel (KarMMa und CRB-401) um nicht-vergleichende Studien handelt, wurde die Real-World Studie NDS-MM-003 – eine retrospektive Beobachtungsstudie, in der Daten zu einer Kohorte von Real-World Patienten mit RRMM erfasst wurden – genutzt, um die Ergebnisse von Ide-Cel in einen Kontext zu setzen. Diese Studie bestätigte, dass es keinen eindeutigen Standard of Care (SoC) für stark vorbehandelte Real-World Patienten mit RRMM gibt und dass das Ansprechen auf die derzeit verfügbaren Therapien nicht optimal ist. Zudem zeigte die vergleichende Bewertung, dass mit Ide-Cel eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS), ein tiefes, dauerhaftes Ansprechen und ein signifikant verbessertes progressionsfreies Überleben (Progression-free survival, PFS) im Vergleich zu den verfügbaren Therapien erreicht wird. Eine Limitation der Studie NDS-MM-003 besteht darin, dass keine Daten zur Sicherheit und Lebensqualität (Quality of Life, QoL) verfügbar waren und somit die vergleichende Sicherheit oder QoL nicht untersucht werden konnte. Die "**P**rospective **RE**search **A**ssessment in Multiple **M**yeloma: an O**B**servationa**L E**valuation" **PREAMBLE-**Studie ist eine prospektive Beobachtungskohorte von Patienten mit Multiplem Myelom und umfasst die Erhebung von Daten von Outcomes, die in der Real-World beobachtet wurden, einschließlich der, die sich auf die Wirksamkeit der Behandlung, die Sicherheit und QoL beziehen. Ziel dieser Studie war es, anhand der Daten aus der PREAMBLE Kohorte die demografischen und klinischen Charakteristika von Patienten zu bestimmen, die für den Einschluss (und die Behandlung) in die klinischen Studien KarMMa und CRB-401 geeignet wären. Anhand dieser geeigneten Kohorte (Eligible RRMM, ERRMM) wird dann die vergleichende Wirksamkeit von Ide-Cel gegenüber den derzeit verfügbaren Behandlungen in der Real-World bewertet. Neben Wirksamkeitsendpunkten sollen auch unerwünschten Ereignisse (UE) und Patient-Reported Outcomes (PRO) berücksichtigt werden.
3	Zielsetzungen Endpunkte	**Primäres Ziel**: • Die Beschreibung von demografischen, klinischen und behandlungsbezogenen Charakteristika der Patienten in jeder Kohorte (PREAMBLE, KarMMa und CRB-401) **Sekundäre Ziele**: • Beschreibung und Vergleich des OS zwischen Patienten in der Studie PREAMBLE gegenüber den Patienten in den klinischen Studien (KarMMa, CRB-401) **Explorative Ziele:** • Beschreibung und Vergleich der PRO zu Baseline und im zeitlichen Verlauf von Patienten in der PREAMBLE Studie gegenüber den Patienten in den klinischen Studien (KarMMa)
	Methoden	
4	Studiendesign	Das vorliegende Studienprotokoll beschreibt eine Sekundäranalyse einer prospektiven Beobachtungskohorte (PREAMBLE) und zweier einarmiger Interventionsstudien (KarMMa, CRB-401).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Die Studie PREAMBLE ist eine prospektive, multi-regionale Kohortenstudie mit bis zu drei Jahren Follow-Up für rezidivierte/refraktäre Patienten und fünf Jahren Follow-Up für Erstlinien-Patienten. Während des gesamten Beobachtungszeitraums (von der ersten Studienvisite des ersten Patienten bis zur letzten Studienvisite des letzten Patienten) wird der Vitalstatus aller Patienten alle sechs Monate ermittelt, bis zum Ende des 3-Jahres und 5-Jahres Follow-Up, bis zum Tod, bis zum Widerruf der Einwilligung, bis zum Einschluss in eine klinische Studie, bis zum Ende der Nachbeobachtung („Lost-to-follow-up“) oder bis zum Ende der Studie, je nachdem was früher eintritt. • Bei der Studie KarMMa handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische, multinationale Phase II-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Ide-Cel bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom nach mindestens drei vorausgegangenen Myelom-Therapien einschließlich eines IMiD, eines PI und eines Anti-CD38-Antikörpers untersucht. • Bei der Studie CRB-401 handelt es sich um eine zweiteilige, nicht randomisierte, offene, multizentrische Phase I-Studie in Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines IMiD®, eines PI und eines Anti-CD38-Antikörper erhalten haben. Die Studie umfasst einen Teil A (Dosiseskalation) und einen Teil B (Dosisexpansion).
5	Rahmen	Das vorliegende Studienprotokoll beschreibt eine Sekundäranalyse von Daten aus bestehenden Quellen (retrospektive Studie PREAMBLE, klinische Studien KarMMa und CRB-401). Die Methoden der Datenerhebung wurden in den Studienprotokollen der entsprechenden Studien detailliert beschrieben. Es wurde keine zusätzliche Datenerhebung durchgeführt, um diese Reanalyse zu ermöglichen. **A) Real-World-Population: PREAMBLE** Die Studie PREAMBLE rekrutiert Patienten aus 106 Standorten in Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, UK und den USA. Die Patienten in der Studie PREAMBLE (n = 2.332, Stand 16. September 2020), die bestimmte Einschlusskriterien erfüllen, werden in die Analyse einbezogen. Für den Zweck der Sekundäranalyse wurden die folgenden Analysekohorten definiert: • PREAMBLE RRMM Kohorte • PREAMBLE ERRMM Kohorte • PREAMBLE Matched RRMM Kohorte (MRRMM) **B) Ide-Cel Studienpopulationen: KarMMa und CRB-401** <u>KarMMa:</u> • Die KarMMa ITT Kohorte umfasste die Patienten des Leukapherese Analyse-Sets, definiert als alle Patienten, die gescreent wurden und eine Leukapherese erhalten haben. Patienten, welche später eine Dosierung von 150 x 10^6 CAR-T-Zellen erhalten haben, wurden ausgeschlossen, da diese Dosierung nicht der zugelassenen Dosierung entspricht (Leukapherese des ersten Patienten: 03.01.2018). • Die KarMMa PRO Analysepopulation umfasste die Patienten in der Ide-Cel behandelten Population, die die PRO-Fragebögen zu Baseline ausgefüllt haben und mindestens eine PRO Messung nach Baseline hatten. Die Ide-Cel behandelte Population war definiert als alle Patienten im Leukapherese Analyse-Set, die eine Infusion mit Ide-Cel erhalten haben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		CRB-401: • Die CRB-401 ITT Kohorte umfasste die Patienten des Leukapherese Analyse-Sets mit der RP2D (150 bis 450 x 10^6 CAR-T-Zellen) aus Teil A+Teil B, definiert als alle Patienten, die gescreent wurden und eine Leukapherese erhalten haben. Patienten, welche später eine Dosierung von 150 x 10^6 CAR-T-Zellen erhalten haben, wurden ausgeschlossen, da diese Dosierung nicht der zugelassenen Dosierung entspricht. • Leukapherese des ersten Patienten: 14.01.2016
6	Studienteilnehmer	**PREAMBLE** **Einschlusskriterien**: PREAMBLE RRMM Kohorte: • Dokumentierte Diagnose des Multiplen Myeloms • Alter: ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt der Diagnose des Multiplen Myeloms • Vorausgegangener Erhalt eines PI, IMiD® und Anti-CD38-Antikörpers • Erhalt einer Anti-CD38-Antikörper-Therapie am oder nach dem 16.11.2015 (Früheste FDA Zulassung von Daratumumab) • Mindestens drei vorausgegangene Myelom-Therapien • Mindestens zwei aufeinanderfolgende Behandlungszyklen für jede Therapie, es sei denn eine Krankheitsprogression (Progressive Disease, PD) war das beste Ansprechen auf die Therapie • Beginn einer nachfolgenden Myelom-Therapie PREAMBLE ERRMM Kohorte: • Dokumentierte Diagnose des Multiplen Myeloms • Alter: ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt der Diagnose des Multiplen Myeloms • Vorausgegangener Erhalt eines PI, IMiD® oder Anti-CD38-Antikörpers • Erhalt einer Anti-CD38-Antikörper-Therapie am oder nach dem 16.11.2015 (Daratumumab früheste FDA Zulassung) • Mindestens drei vorausgegangene Myelom-Therapien • Mindestens zwei aufeinanderfolgende Behandlungszyklen für jede Therapie, es sei denn eine PD war das beste Ansprechen auf die Therapie • Refraktärität gegenüber dem letzten Regime, definiert als dokumentierte PD während oder innerhalb von 60 Tagen (gemessen ab der letzten Dosis) nach Abschluss der Behandlung mit der letzten Myelom-Therapie • Mindestens eine dokumentierte Krankheitsbeurteilung nach Eintritt der Refraktärität oder dokumentierter Tod (je nachdem was früher eintritt) • Initiierung einer nachfolgenden Myelom-Therapie **Ide-Cel Studien:** Für den indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator wurden jeweils die Patienten des Leukapherese Analyse-Sets (ITT) aus den Studien KarMMa und CRB-401 herangezogen. Die Einschlusskriterien können den TRENDS entnommen werden (siehe Tabelle 4-157 und Tabelle 4-158).

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td>7</td><td>Variablen</td><td>
Primärer Endpunkt:
Demografische, klinische und behandlungsbezogene Charakteristika wurden zum Indexdatum für die PREAMBLE RRMM, ERRMM und die in den klinischen Ide-Cel Studien ITT und behandelten Kohorten (KarMMa ITT, CRB-401 ITT, KarMMa PRO) zusammengefasst.

Demographie:

Alter
Altersgruppe
Geschlecht
Ethnische Herkunft

Klinische Charakteristika zu Baseline

International Staging System (ISS) bei Studieneintritt
Zeit von der Erstdiagnose des Multiplen Myeloms bis zum Indexdatum
Zeit seit Rezidiv/Refraktärität des vorherigen Therapieregimes bis zum Indexdatum
Zytogenetische Anomalien

Behandlungsbezogene Charakteristika zu Baseline:

Vorherige Strahlentherapien für das Multiple Myelom
Vorherige Stammzellentransplantationen für das Multiple Myelom
Anzahl vorherige Myelom-Therapielinien
Anzahl vorheriger Myelom-Therapieregime
Verteilung der vorherigen Myelom-Therapieregime pro Jahr seit der Diagnose
Refraktäritätsstatus:

Refraktär gegenüber IMiD®
Refraktär gegenüber PI
Refraktär gegenüber Anti-CD38-Antikörper (Daratumumab, Isatuximab und MOR202)

Doppel-refraktär (gegenüber IMiD® und PI)

Sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben (OS)
Die Outcomes für die sekundären Endpunkte wurden im Nachbeobachtungszeitraum ausgewertet, definiert als Zeit vom Indexdatum bis zum Tod des Patienten (für OS), zum Zeitpunkt des Datenschnitts oder Tag des Studienabbruchs, je nachdem, was früher eintritt.
<table>
<tr><th>Vergleichende Kohorten</th><th>Ergebnisse</th><th>Endpunkt</th></tr>
<tr><td>KarMMa ITT vs. PREAMBLE ERRMM</td><td>• Hazard Ratio (HR) (undadjustiert)
• HR (adjustiert, verschiedene Analysen)</td><td>OS</td></tr>
<tr><td>CRB-401 ITT vs. PREAMBLE ERRMM</td><td>• HR (undadjustiert)
• HR (adjustiert, verschiedene Analysen)</td><td>OS</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Explorative Endpunkte:
Die Outcomes für die sekundären Endpunkte werden im Nachbeobachtungszeitraum ausgewertet, definiert als Zeit vom Indexdatum bis zum Tod des Patienten, Zeitpunkt des Datenschnitts oder Tag des Studienabbruchs, je nachdem, was früher eintrat.
<table>
<tr><th>Kohorten</th><th>Ergebnisse</th><th>Endpunkt</th></tr>
<tr><td>KarMMa PRO</td><td>• Mittelwert (N, Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, min, max). Zu jedem Zeitpunkt und Subskala abhängig von der Datenverfügbarkeit
Optional, abhängig von der Datenverfügbarkeit:
• HR (undadjustiert)
• HR (adjustiert, verschiedene Analysen)
• LS-Mittelwert-differenz und Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) nach Hedges’g (unadjustiert)
• LS-Mittelwert-differenz und SMD nach Hedges’g (adjustiert, verschiedene Analysen)</td><td>• European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) Skalen: Allgemeiner Gesundheits-zustand, Physische Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Obstipation, Diarrhoe, Finanzielle Schwierigkeiten
• European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Multiple Myeloma Module 20 (EORTC QLQ-MY20) Skalen: Zukunftsperspektive, Körperbild, Krankheits-symptome, Neben-wirkungen)
• EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		<table><tr><td></td><td></td><td>Scale (EQ-5D VAS)</td></tr><tr><td>PREAMBLE ERRMM</td><td>Wie KarMMa PRO</td><td>Wie KarMMa PRO</td></tr></table> **Unabhängige Variablen von Interesse:** Die wichtigste unabhängige Variable von Interesse für die vergleichenden Analysen war die Zugehörigkeit zu einer Studienkohorte. Die Studienkohorten wurden je nach Analyse gemäß den Expositionen von Interesse definiert. **Andere Confounder/Kontrollvariablen:** Auf Empfehlung des G-BA im Rahmen eines Beratungsgespräches am 07.10.2020 wurde eine separate systematische Literaturrecherche (SLR) durchgeführt, um relevante Confounder zu identifizieren. Dabei wurden Literaturplattformen wie EMBASE, MEDLINE und Cochrane sowie HTA-Webseiten einschließlich der des G-BA genutzt. Im Anschluss wurden deutsche klinische Experten zur Behandlung des Multiplen Myeloms im Rahmen von Experteninterviews zur Relevanz der Confounder für das aktuelle AWG von Ide-Cel befragt. Die Experten waren hinsichtlich der zu Grunde liegenden Studien, der Quellen und den Meinungen der anderen Experten verblindet, um eine unvoreingenommene Beurteilung zu gewährleisten. Die Expertenmeinungen wurden als ergänzende Information zur SLR und Auswahl der Confounder verwendet. Confounder, die in allen drei Datenquellen bzw. Studien vorhanden sind, wurden für die finalen adjustierten Analysen verwendet. Identifizierte Confounder, die nicht in den Datenquellen verfügbar sind, wurden hinsichtlich ihrer Relevanz und des möglichen Einflusses auf die Ergebnisse diskutiert.
8	Datenquellen / Messmethoden	Bei dem Studienprotokoll CA089-007 handelt es sich um eine Sekundäranalyse von Daten aus den bestehenden Quellen PREAMBLE (prospektive Beobachtungsstudie) und KarMMa und CRB-401 (klinische Studien). Die Methoden der Datenerhebung wurden in den ursprünglichen Studienprotokollen detailliert beschrieben und es wurde keine zusätzliche Datenerhebung durchgeführt, um diese Reanalyse zu ermöglichen. Für die Studie PREAMBLE wurden geeignete Patienten aus verschiedenen medizinischen Zentren (z. B. ambulante, stationäre und akademische Einrichtungen und Onkologiezentren) in Nordamerika und Europa ausgewählt. Die Auswahl von Ärzten und/oder Zentren für die Studie wird auf Landesebene festgelegt. Die Methode für die Auswahl der Standorte bzw. Zentren berücksichtigt bestimmte regionale Kriterien, einschließlich Patientenprofilen (z. B. Krankheitsstadium), Arztprofilen (z. B. Allgemeinmediziner, Internisten, Onkologen, Hämatologen), das medizinische Umfeld (z. B. ländlich, städtisch, vorstädtisch), die Art der medizinischen Einrichtung (z. B. ambulant, stationär, krankenhausbasiert, akademisch, onkologisches Zentrum), sowie die Verfügbarkeit und Möglichkeit, Patienten mit Multiplem Myelom zu rekrutieren. Die Zentren wurden gebeten geeignete Patienten, d. h. Patienten, welche zu dem Zeitpunkt eine Erstlinientherapie durchlaufen oder eine Therapie für das rezidivierte/refraktäre Multiple Myelom erhalten auszuwählen.

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Da es sich um eine nicht-interventionelle Studie handelt, wurden keine verpflichtenden Labor- und/oder klinischen Tests von den Studienzentren oder Patienten gefordert. Die Patienten wurden jedoch gebeten, Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Arbeitsproduktivität und -aktivität durch validierte Fragebögen in regelmäßigen Abständen während der Studienzeit zur Verfügung zu stellen. Die Daten jedes Arztbesuchs wurden vom Personal vor Ort in die elektronischen Fallberichtsformulare (Electronic Case Report Forms, eCRFs) übertragen. Daten zur klinischen Wirksamkeit, Patientencharakteristika und Daten zum Ressourcenverbrauch wurden in den eCRFs gespeichert und von den Ärzten vervollständigt. Daten zu PRO wurden mithilfe von validierten Erhebungsinstrumenten und Fragebögen zusätzlich zu den eCRFs gesammelt.
Die Häufigkeit der Eintragung von Daten für einen Patienten sollte mindestens alle drei Monate im ersten Jahr der Nachbeobachtung sowohl für rezidivierte/refraktäre, als auch für Erstlinien-Patienten erfolgen. Für das zweite und dritte Jahr der Nachbeobachtung wurden die Daten alle sechs Monate für rezidivierte/refraktäre Patienten und für das zweite, dritte, vierte und fünfte Jahr der Nachbeobachtung wurden die Daten alle sechs Monate für Erstlinien-Patienten gesammelt.
Alle Daten wurden geprüft und es wurden gegebenenfalls Klarstellungen und/oder Korrekturen von inkonsistenten oder fehlenden Daten angefragt.</td></tr>
<tr><td>9</td><td>Bias</td><td>Fehlende Daten können die Beschreibungen verzerren, insbesondere dann, wenn die missing completely at random (MCAR)-Annahme nicht erfüllt ist. Selbst unter der MCAR-Annahme haben fehlende Daten einen Einfluss auf die Genauigkeit der Schätzungen. Obwohl der Einfluss fehlender Daten in den aktuellen Analysen aufgrund des prospektiven Ansatzes der Studie PREAMBLE voraussichtlich gering ist, sollten die Anzahl und der Anteil der fehlenden Daten bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Studie berücksichtigt werden. Zudem sind Limitationen der Studie PREAMBLE der Selektionsbias aufgrund der fehlenden Randomisierung und der „Recall Bias“.

Angesichts der nicht-randomisierten Natur der RWE Daten gibt es einige inhärente Limitationen beim Vergleich der betrachteten Kohorten. Um einer Verzerrung zu begegnen und eine Strukturgleichheit zwischen den zu vergleichenden Kohorten anzunähern, wurden die folgenden Maßnahmen ergriffen:
Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl der RWE Kohorten wurden an die der klinischen Studien angeglichen, um bestmöglich Patienten mit vergleichbaren Baseline Charakteristika zu berücksichtigen
Es wurde eine SLR zu Identifikation von Confoundern unter Einbindung deutscher klinischer Experten durchgeführt
Die so identifizierten Confounder wurden bei der Berechnung von Propensity Scores und in multivariaten Regressionsmodellen verwendet
Die Analysen wurden unter Verwendung Propensity Score basierter Verfahren (wie z. B. Gewichtung, matching) durchgeführt
Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt</td></tr>
<tr><td>10</td><td>Studiengröße</td><td><table><tr><th>Kohorten</th><th>Stichprobengröße</th></tr><tr><td colspan="2">Klinische Studienkohorten</td></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>KarMMa ITT</td><td>136</td></tr>
<tr><td>CRB-401 ITT</td><td>48</td></tr>
<tr><td>KarMMa PRO</td><td>124</td></tr>
<tr><td colspan="2">PREAMBLE Kohorten</td></tr>
<tr><td>PREAMBLE RRMM</td><td>139</td></tr>
<tr><td>PREAMBLE ERRMM</td><td>44</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>11</td><td>Quantitative Variablen</td><td>OS und PRO (siehe Variablen)</td></tr>
<tr><td>12</td><td>Statistische Methoden</td><td>

Die zusammenfassenden Statistiken für kontinuierliche Variablen umfassten für diese Studie die Stichprobengröße (n), den Mittelwert, die SD, den Median, das Minimum, die 25 (Q1) und 75 (Q3) Perzentile und das Maximum.
Kategoriale Variablen wurden als Anzahl (n) und Häufigkeiten (%) angegeben.
Alle Time-to-Event Ergebnisse wurden anhand der Kaplan-Meier (KM) Methodik bewertet und unter Verwendung deskriptiver Statistiken mit dem 95 % - KI und Überlebenskurven berichtet.

Bei allen statistischen Tests des Behandlungseffekts wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 für zweiseitige Tests beibehalten. Alle zweiseitigen p-Werte wurden auf vier Dezimalstellen gerundet. p-Werte, die auf 0,0000 gerundet sind, wurden als < 0,0001 dargestellt. KI wurden als zweiseitige 95 % - KI dargestellt, sofern es nicht anders für eine spezifische Analyse vorgesehen war.

Es wurde keine Imputation für fehlende Daten der Confounder durchgeführt, und es wird eine Complete Case Analyse verwendet. Aufgrund des überwiegend prospektiven Ansatzes von der Studie PREAMBLE und der Verwendung von Daten aus kontrollierten Interventionsstudien wurde erwartet, dass der Anteil der fehlenden Daten für die Variablen gering ist. Allerdings wird die Anzahl der fehlenden Beobachtungen für jede Variable berichtet und bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt.

Analyse der primären Ziele:
Alle Analysen waren deskriptiv; kategoriale Variablen wurden als Anzahl (n) und Häufigkeiten (%) angegeben. Kontinuierliche Variablen werden anhand von Mittelwert, 95 % - KI, Standardabweichung, Median, Minimal- und Maximalwert und Interquartilsbereich angegeben.

Analyse der sekundären Ziele:
Das OS und die Zeit bis zu einem UE (≥ Grad 3) werden mit der KM Methodik ausgewertet und anhand deskriptiver Statistik mit 95 %-KI und Überlebenskurven berichtet. Es wurden Vergleiche zwischen den folgenden Kohorten unter Verwendung sowohl adjustierter als auch unadjustierter Analysen durchgeführt:

KarMMa ITT Kohorte vs. PREAMBLE ERRMM Kohorte

CRB-401 ITT Kohorte vs. PREAMBLE ERRMM Kohorte
<u>Unadjustiert</u>: Für den Vergleich zwischen der Studie PREAMBLE und den Ide-Cel Studien wurde ein univariates Cox-Proportional-Hazards-Modell verwendet und das zugehörige HR mit 95 % - KI und p-Werten berichtet. Die Proportionalitätsannahmen werden vor der Anwendung geprüft.
</td></tr>
</table>

		Adjustiert: Relevante Confounder wurden in einer separaten SLR unter Beteiligung klinischer Experten identifiziert. Confounder, die in allen drei zu vergleichenden Datenquellen verfügbar waren, wurden in der adjustierten Analyse verwendet. Die stabilisierte Inverse probability of treatment weighting (IPTW) Schätzung und das multivariable Model werden als primäre Methodik für die Confounderadjustierung verwendet; das 1:1 Greedy Nearest Neighbor Matching auf der Basis von Propensity Scores wurde als Sensitivitätsanalyse dargestellt. Adjustierte HR wurden dann für jeden Time-to-Event Endpunkt anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Propensity Score (PS) Modellierung: Im ersten Schritt wurden PS für jeden Patient unter Verwendung eines multivariaten logistischen Modells, welches die relevanten Confounder einschloss, berechnet. Die Patienten wurden dann in Abhängigkeit von ihrem PS gewichtet; die Gewichtung erfolgte mit Hilfe eines IPTW Verfahrens. Zur Vermeidung extremer Gewichtungen wurden stabilisierte Gewichte verwendet. Die stabilisierten Gewichte basierten auf dem PS, der für jeden Patienten berechnet wurde. Für die Patienten der Ide-Cel Studie waren die Gewichte wie folgt: $\frac{1}{PS} \times$ Anteil der Patienten aus der Ide-Cel Studie Für die Patienten der ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE wurden die Gewichte wie folgt definiert: $\frac{1}{1-PS} \times$ Anteil der Patienten aus der RWE Studie Falls erforderlich wurde ein „Trimming“ durchgeführt, d .h. Patienten in sich nicht überlappenden Bereichen des PS wurden ausgeschlossen. Wenn nach der Propensity Score Gewichtung immer noch eine Unbalanciertheit für einige Confounder zwischen der Ide-Cel und RWE Kohorte bestand, wurde ein sogenannter „double robustness“ Ansatz durchgeführt. Ein solcher Ansatz sah vor, dass unbalancierte Confounder in das Regressionsmodell aufgenommen wurden, um adjustierte vergleichende Analysen durchzuführen. 1:1 Greedy Nearest Neighbor Matching wurde als Sensitivitätsanalyse dargestellt. Dabei wurde der nächstgelegene Nachbar in der ERRMM Kohorte der Studie PREAMBLE mit einem Patienten in der Ide-Cel Studie gematcht. Das Matching erfolgte anhand des Logits des PS unter Verwendung einer Caliper-Distanz von 0,2 Standardabweichungen. D. h., dass Patienten nur dann gematcht wurden, wenn der Unterschied in den Logits des PS für Paare von Patienten aus den beiden Kohorten ≤ 0,2 mal die gepoolte Schätzung der gemeinsamen Standardabweichung der Logits des PS war. Dieses Matching erfolgte ohne Ersetzen, d. h. sobald ein Paar gematcht wurde, wurde es aus dem Pool der Kandidaten für das Matching entfernt. **Analyse der explorativen Ziele:** Die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und EQ-5D VAS wurden sowohl in der KarMMa als auch in der PREAMBLE Studie verwendet; die PRO Analysen umfassen daher die folgenden Kohorten: • KarMMa PRO Analysepopulation vs. PREAMBLE ERRMM Kohorte Die Zeitpunkte der Datenerhebung der PRO aus der Studie PREAMBLE wurden zunächst an die KarMMa Studie angeglichen, um die Datenverfügbarkeit in der PREAMBLE Studie zu bewerten. Der Baseline-Zeitraum wurde als einmonatiger Zeitraum vor der Infusion mit Ide-Cel, aber ohne den Zeitpunkt der Infusion mit Ide-Cel definiert. Die Nachbeobachtungszeiträume wurden an denen der Studie KarMMa ausgerichtet. Gemäß Studienprotokoll wurden zu jedem Zeitpunkt deskriptive Analysen (N, Mittelwert, SD, Median, min, max) mit Liniendiagrammen erstellt, die alle Patienten mit verfügbaren Daten zu jedem Zeitpunkt einschlossen, wenn die Datenverfügbarkeit in der Nachbeobachtung konstant unter 50 % lag. Ergänzende und vergleichende

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Analysen wurden in Abhängigkeit von der Datenverfügbarkeit durchgeführt.</td></tr>
<tr><td></td><td>Resultate</td><td></td></tr>
<tr><td>13</td><td>Teilnehmer</td><td>
<table>
<tr><th>Kohorten</th><th>Stichprobengröße</th></tr>
<tr><td colspan="2">Klinische Studienkohorten</td></tr>
<tr><td>KarMMa ITT</td><td>136</td></tr>
<tr><td>CRB-401 ITT</td><td>48</td></tr>
<tr><td>KarMMa PRO</td><td>124</td></tr>
<tr><td colspan="2">PREAMBLE Kohorten</td></tr>
<tr><td>PREAMBLE RRMM</td><td>139</td></tr>
<tr><td>PREAMBLE ERRMM</td><td>44</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>14</td><td>Deskriptive Daten</td><td>Die Baseline Charakteristika sind in Tabelle 4-114 dargestellt.</td></tr>
<tr><td>15</td><td>Ergebnisdaten</td><td>Die Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten sind in Abschnitt 4.3.2.2.4 dargestellt.</td></tr>
<tr><td>16</td><td>Ergebnisse</td><td>Die Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten sind in Abschnitt 4.3.2.4.3 dargestellt.</td></tr>
<tr><td>17</td><td>Weitere Auswertungen</td><td>Eine weitere Auswertung war der Vergleich gegenüber dem Datenschnitt vom 21.12.2020 der Studie KarMMa.</td></tr>
<tr><td></td><td>Diskussion</td><td></td></tr>
<tr><td>18</td><td>Hauptergebnisse</td><td>Für die Hauptanalyse, unter Verwendung der IPTW Methodik, zeigte sich für den Vergleich des OS KarMMa vs. PREAMBLE ein HR von 0,35 (95 %-KI [0,15; 0,78]; p-Wert 0,0103) und damit einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil unter der Behandlung mit Ide-Cel. Für den Vergleich CRB-401 vs. PREAMBLE mithilfe von IPTW zeigte die Analyse des OS ein HR von 0,18 (95 %-KI [0,06; 0,53]; p-Wert 0,0019) und damit ebenfalls einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil unter der Behandlung mit Ide-Cel. Bei den Analysen KarMMa vs. PREAMBLE zeigte sich eine signifikante Reduktion des Sterberisikos von 65 % bis 82 % von Ide-Cel. Die Ergebnisse waren für die unterschiedlichen Analysen hinweg konsistent. Alle Ergebnisse zum OS sind in Abschnitt 4.3.2.4.3.1dargestellt.</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Für die Verlaufskurven der mittleren Scorewerte der verschiedenen Erfassungszeitpunkte für alle Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 für den indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator KarMMa vs. PREAMBLE zeigte sich, dass die mittleren Scorewerte für Ide-Cel für die Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhö, Krankheitssymptome und Nebenwirkungen) und die Funktionsskalen (Allgemeiner Gesundheitszustand, Physische Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion, Zukunftsperspektive und Körperbild) über den zeitlichen Verlauf sehr stabil waren. Für die Symptomskalen Fatigue, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Krankheitssymptome und Nebenwirkungen zeigte die Studie KarMMa über den gesamten zeitlichen Verlauf niedrigere Scorewerte im Vergleich zur Studie PREAMBLE, was auf eine bessere Symptomatik unter der Behandlung mit Ide-Cel deutet. Für alle Funktionsskalen zeigte die Studie KarMMa in der Gesamtheit betrachtet höhere Scorewerte als die Studie PREAMBLE, was auf eine bessere Lebensqualität unter der Behandlung mit Ide-Cel hindeutet. Die mittleren Scorewerte der VAS des Fragebogens EQ-5D waren für die Studien KarMMa und PREAMBLE stabil über den zeitlichen Verlauf. Die Scorewerte für die Studie KarMMa waren hierbei höher im Vergleich zur Studie PREAMBLE. Dies deutet darauf hin, dass der Gesundheitszustand unter der Behandlung mit Ide-Cel und dem Therapiestandard nicht beeinträchtigt wird. Jedoch ist eine Interpretation der Ergebnisse für die Studie PREAMBLE aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten nur eingeschränkt möglich.
19	Einschränkungen	Die eingeschränkte Datenverfügbarkeit in der Studie PREAMBLE und die geringe Patientenzahl können mögliche Limitationen darstellen und dazu führen, dass die Vergleiche nicht ausreichend gepowert sind. Zudem kann durch die Anwendung komplexer Methoden nicht ausgeschlossen werden, dass nicht gemessene oder residuale Störfaktoren auftreten. Diese Sekundäranalyse folgte den Konventionen zum Indexdatum, die von der früheren Real-World Studie NDS-MM-003 übernommen wurden. Es gab jedoch kein vergleichbares Indexdatum für das Ide-Cel Leukapherese Analyse-Set (ITT). Daher wurde die Zeit zwischen Index und der Infusion mit Ide-Cel (für Patienten, die eine Infusion erhalten haben) geschätzt und die Interpretation der Ergebnisse berücksichtigte diese zeitliche Differenz. Fehlende Daten können die Beschreibungen verzerren, falls die MCAR-Annahme verletzt ist. Auch in diesem Fall haben fehlende Daten Einfluss auf die Genauigkeit der Schätzungen. Obwohl der Einfluss fehlender Daten in den aktuellen Analysen aufgrund des prospektiven Ansatzes der PREAMBLE Studie voraussichtlich gering ist, sollten die Anzahl und der Anteil fehlender Daten bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Studie berücksichtigt werden.
20	Interpretation	Die Studienergebnisse für das OS für die IPTW Analyse zeigten einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil unter der Behandlung mit Ide-Cel im Vergleich zum Therapiestandard- Die Studienergebnisse der PRO-Analysen zeigten über den zeitlichen Verlauf stabile mittlere Scorewerte für Ide-Cel für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 sowie für die VAS des Fragebogens EQ-5D. Die über den gesamten zeitlichen Verlauf niedrigeren Scorewerte der Symptomskalen der Studie KarMMa deuten auf eine bessere Symptomatik unter der Behandlung mit Ide-Cel, im Vergleich zum Therapiestandard, hin. Die über den gesamten zeitlichen Verlauf höheren Scorewerte der Funktionsskalen der Studie KarMMa deuten auf eine bessere Lebensqualität unter der Behandlung mit Ide-Cel,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		im Vergleich zum Therapiestandard, hin. Die höheren Scorewerte der VAS des Fragebogens EQ-5D für die Studie KarMMa im Vergleich zur Studie PREAMBLE deuten darauf hin, dass der Gesundheitszustand unter der Behandlung mit Ide-Cel und dem Therapiestandard nicht beeinträchtigt wird. Da jedoch nur für wenige Patienten Auswertungen zu den verschiedenen Erfassungszeitpunkten vorhanden sind, sind die Ergebnisse für die Studie PREAMBLE nur eingeschränkt interpretierbar.
21	Übertragbarkeit	Die Studie PREAMBLE wurde in Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, UK und den USA durchgeführt. Insgesamt haben acht deutsche Zentren an der Studie teilgenommen. Es wurden daher RWE Daten aus dem deutschen Versorgungsalltag in die Studie eingeschlossen, wodurch davon auszugehen ist, dass die Übertragbarkeit und Generalisierbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist. Des Weiteren wurden für die Identifikation und Bewertung der Confounder deutsche Experten einbezogen, um die Analysen nach Confoundern zu adjustieren, die für den deutschen Versorgungskontext relevant sind. Ebenso ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studien KarMMa und CRB-401 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sin (siehe Tabelle 4-157 und Tabelle 4-158).
	Zusätzliche Informationen	
22	Finanzierung	Sponsor der Studie ist Bristol-Myers Squibb.

Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); CD: Cluster of Differentiation; eCRF: elektronisches Fallberichtsformular (Electronic case report form); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLC-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Multiple Myeloma Module 20; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; ERRMM: Eligible RRMM; EuroQol: European Quality of Life – 5 Dimensions; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GRN: Guardian Research Network; HDACI: Histon-Deacetylase-Inhibitor; HR: Hazard Ratio; HTA: Health Technology Assessment; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IMiD®: Immunmodulator; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; mAb: Monoklonaler Antikörper; MCAR: Missing completely at random; MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online; MOA: Wirkmechanismus (Mode of action); N: Anzahl; NIR: Nicht-interventionelle Forschung (Non-interventional Research); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); RP2D: Empfohlene Dosierung für die Phase II (150 450 CAR positive T Zellen); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival); PI: Proteasominhibitor; PRO: Patient-Reported Outcome; PS: Propensity Score; QoL: Lebensqualität (Quality of Life); RRMM: Rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom; RWE: Real-World Evidenz; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SLR: Systematische Literaturrecherche; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz (Standardised Mean Difference); SoC: Standard of Care; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); WPAI:GH: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health

Tabelle 4-161 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MM-007

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Zielsetzung und Fragestellung: • Vergleich der Wirksamkeit und der Sicherheit von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason (PVd) und Bortezomib + Dexamethason (Vd) bei Studienteilnehmern mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom Hypothesen: • Nullhypothese: Die Überlebensfunktion für das progressionsfreie Überleben (Progression-free survival, PFS) ist zu jedem Zeitpunkt im PVd-Arm gleich jener des Vd-Arms • Alternativhypothese: Die Überlebensfunktion für PFS ist zu jedem Zeitpunkt im PVd-Arm höher als jene des Vd-Arms
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation:** randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1, Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer) **Verblindung:** offen **Studienhorizont:** nicht anwendbar (n. a.), da ereignisgesteuert **Design:** 2-armig, parallel, aktiv-kontrolliert **Studienorganisation:** multizentrisch **Phase:** III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1 (03/2014) • Änderung der Applikation von Bortezomib von intravenöser auf subkutane Gabe, aufgrund der Wirksamkeits-, Sicherheits, und Pharmakokinetik-Daten der subkutanen (s. c.) Bortezomib-Kohorte in der Studie MM-005 und der in der medizinischen Praxis anerkannten geringeren Neurotoxizität von s. c. Bortezomib • Studienteilnehmer, die ein informed consent gemäß ursprünglichen MM-007-Studienprotokoll erteilt hatten, durften die Behandlung mit intravenösem (i.v.) Bortezomib fortführen oder nach Ermessen des Prüfarztes auf s. c. Gabe wechseln. Amendment 2 (11/2014) • Keine relevanten Änderungen Amendment 3 (10/2015) • Anpassung der Schätzung zum PFS im PVd-Arm von 12 auf 12,6 Monate und Reduktion der Teststärke von 90 auf 85 % und hierdurch Reduktion der geschätzten Fallzahlen von 782 auf 450 Studienteilnehmer Amendment 4 (12/2015) • Überarbeitung der Fallzahlen: - Zugrundelegung eines medianen PFS von 9 Monaten im Vd-Arm und 12 Monaten im PVd-Arm (zweiseitiges Signifikanzniveau = 5 %, Teststärke = 80 %). Dies erfordert 381 PFS-Ereignisse und einen Einschluss von 544 Teilnehmer für eine geschätzte Ereignisrate von 70 % - Durchführung einer Zwischenanalyse (Futility-Analyse) für PFS bei Erreichen von 191 PFS-Ereignissen (ca. 50 %)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Durchführung einer Zwischenanalyse für das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) bei Erreichen von 190 Todesfällen (ca. 50 %) Amendment 5 (06/2017) • Aufgrund neu verfügbarer Daten wurde angenommen, dass das geschätzte PFS im Vd-Arm kürzer sein würde als die bisher im Studienprotokoll zugrunde gelegten 9 Monate. Relevante Daten aus verschiedenen Phase III-Studien zeigten mediane PFS-Daten von 7-8 Monaten • Cut-off für finale PFS-Analyse 10/2017 mit vsl. 320 PFS-Ereignissen; dies entspricht einer Ereignisrate von 57 % und erlaubt mit einer Teststärke von 80 % ein Hazard Ratio (HR) von 0,73 zwischen den Studienarmen nachzuweisen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** 1. ≥ 18 Jahre bei Gabe des informed consent 2. Verständnis und freiwillige Gabe eines informed consent vor jeglichen studienbezogenen Erhebungen/Prozeduren 3. Fähigkeit vorgesehene Untersuchungen und andere im Studienprotokoll spezifizierten Prozeduren einzuhalten 4. Dokumentierte Diagnose des Multiplen Myeloms und messbare Erkrankung via Serum- oder Urinproteinelektrophorese (sPEP oder uPEP): sPEP ≥ 0,5 g/dl oder uPEP ≥ 200 mg/24 h 5. ≥ 1, aber ≤ 3 vorausgegangene Myelom-Therapien (Induktion mit oder ohne Knochenmarktransplantation und mit oder ohne Erhaltungstherapie wurde als ein Regime angesehen) 6. Dokumentierte Krankheitsprogression (Progressive Disease, PD) während oder nach der letzten Myelom-Therapie 7. Vorausgegangene Therapie mit Lenalidomid-haltigem Regime für ≥ 2 konsekutive Zyklen 8. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) ≤ 2 9. Frauen im gebärfähigen Alter nur bei: - gleichzeitiger Durchführung zweier zuverlässiger Kontrazeptionsmaßnahmen oder vollständiger heterosexueller Abstinenz für ≥ 4 Wochen vor Studienbeginn, während der Studie und für ≥ 4 Wochen nach Einnahme der letzten Dosis von Pomalidomid oder 3 Monate nach Gabe der letzten Dosis von Bortezomib, je nachdem welche Periode länger ist, und regelmäßige Durchführung von Schwangerschaftstests in diesem Zeitraum - Verzicht auf Stillen während und für ≥ 4 Wochen nach Studienteilnahme 10. Männern nur bei Bereitschaft - während der Studie und für ≥ 4 Wochen nach Einnahme der letzten Dosis von Pomalidomid oder 3 Monate nach der Gabe der letzten Dosis von Bortezomib, je nachdem welche Periode länger ist, bei sexuellen Kontakten mit Frauen im gebärfähigen Alter Latex- oder synthetische Kondome zu verwenden, auch wenn eine erfolgreiche Vasektomie vorgenommen wurde

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- auf Spermaspenden während der Pomalidomid-Behandlung und für ≥ 4 Wochen nach Ende der Studienmedikation zu verzichten 11. Verzicht auf Blutspende während der Studienmedikation und 4 Wochen nach Ende der Studientherapie 12. Zusage, keine Studienmedikation weiterzugeben
		Ausschlusskriterien: 1. Dokumentierte fortschreitende Erkrankung während der Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Dosis einer Bortezomib-haltigen Therapie unter Verwendung des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas und einer Dosis von 1,3 mg/m^2 2. Periphere Neuropathie Grad 3, Grad 4 oder Grad 2 mit Schmerzen innerhalb der letzten 14 Tage vor Randomisierung 3. Nicht-sekretorisches Multiples Myelom 4. Absolute Anzahl Neutrophiler Granulozyten (Absolute Neutrophil Count, ANC) < 1.000/µl 5. Hämoglobin < 8 g/dl (< 4,9 mmol/l) 6. Thrombozytenzahl < 75.000/µl für Studienteilnehmer, bei denen < 50 % der kernhaltigen Knochenmarkzellen Plasmazellen sind 7. Thrombozytenzahl < 30.000/µl für Studienteilnehmer, bei denen ≥ 50 % der kernhaltigen Knochenmarkzellen Plasmazellen sind 8. Korrigiertes Serumkalzium > 13,5 mg/dl (> 3,4 mmol/l) 9. Serum Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT) / Aspartatamino-Transferase (AST) oder Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT) / Alaninamino-Transferase (ALT) > 3-fache des oberen Normwerts 10. Serum-Gesamtbilirubin > 1,5-fache des oberen Normwerts 11. Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) mit erforderlicher Dialyse 12. Maligne Vorerkrankung (außer Multiples Myelom, Basalzell- oder Plattenepithelkarzinome der Haut, in situ Zervix- oder Brustkarzinome, zufälliger histologischer Befund von Prostata-Krebs mit Tumor, Nodus, Metastasen (TNM)-Status T1a oder T1b), sofern der Teilnehmer nicht seit ≥ 5 Jahre krankheitsfrei war 13. Vorausgegangene Therapie mit Pomalidomid 14. Anaphylaxie oder Hypersensitivität gegenüber Thalidomid, Lenalidomid, Bortezomib, Bor, Mannitol oder Dexamethason in der medizinischen Vorgeschichte 15. ≥ Grad 3 Hautausschlag während einer vorausgegangenen Behandlung mit Thalidomid oder Lenalidomid 16. Gastrointestinale Erkrankungen, die die Absorption von Pomalidomid signifikant verändern könnten 17. Klinisch bedeutsamer, abnormaler Elektrokardiogramm (EKG)-Befund im Screening, kongestive Herzinsuffizienz (New York Heart Association (NYHA)-Klasse III oder IV), Myokardinfarkt innerhalb 12 Monate vor Beginn der Studienmedikation oder instabile oder schwer einstellbare Angina pectoris (inkl. Prinzmetal Angina pectoris) 18. Eine der folgenden Behandlungen innerhalb 14 Tage vor Beginn der Studienmedikation: - Plasmapherese

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Aufwendige Operation (Kyphoplastie nicht dazugehörend) - Strahlentherapie mit Ausnahme der lokalen Therapie von Myelomassoziierten Knochenläsionen - Jegliche systemische medikamentöse Myelom-Therapie 19. Jeder Gebrauch von investigativen Substanzen innerhalb der letzten 28 Tage oder fünf Halbwertszeiten der Behandlung, je nachdem welche Zeitspanne länger ist 20. Dauerhafte Gabe von Steroiden oder Immunsuppressiva erfordernde Erkrankungen; Gabe von ≥ 10 mg Prednison oder äquivalentem Steroid/Tag innerhalb 3 Wochen vor Studieneinschluss 21. Keine Möglichkeit/Bereitschaft zur prophylaktischen Thrombose- oder Herpes Zoster-Behandlung 22. Jegliche schwerwiegende Erkrankung, auffällige Laborwerte oder psychische Erkrankung, die die Gabe des informed consent behindern 23. Schwangere oder stillende Frauen 24. Bekannte Seropositivität für oder aktive virale Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) 25. Bekannte aktive virale Infektion mit dem Hepatitis-A-Virus (HAV) 26. Bekannte Seropositivität für oder aktive virale Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV); eingeschlossen werden können Studienteilnehmer, die - Hepatitis B (Virus) Surface Antigen (HBsAg)- und HBV-Desoxyribonukleinsäure (DNS)-negativ sind - keine detektierbare HBV-DNS über 6 Monate nach antiviraler Therapie einer Hepatitis B aufweisen - oder nach HBV-Impfung seropositiv sind Bekannte Seropositivität für oder aktive virale Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV); eingeschlossen werden können Studienteilnehmer, die keine detektierbare HCV-DNS über sechs Monate nach antiviraler Therapie einer Hepatitis C aufweisen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: Paul Richardson, MD (Celgene Corporation 86 Morris Avenue, Summit, New Jersey, USA) 133 Studienzentren: Dänemark (3), Deutschland (6), Finnland (2), Frankreich (7), Griechenland (4), Irland (3), Israel (1), Italien (12), Japan (5), Kanada (4), Niederlande (1), Norwegen (1), Österreich (2), Polen (6), Portugal (5), Russland (3), Schweden (4), Spanien (6), Türkei (10), Vereinigtes Königreich (United Kingdom, UK) (11), USA (37)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**A: PVd (21 Tage-Zyklen)** • Pomalidomid (oral (p. o.)): 4 mg an Tag 1-14 über alle Zyklen • Bortezomib (i.v. oder s. c.): 1,3 mg/m² Körperoberfläche (KOF) an Tag 1, 4, 8, 11 in Zyklus 1-8, an Tag 1, 8 ab Zyklus 9 • Dexamethason (p. o.): 20 mg (≤ 75 Jahre) oder 10 mg (> 75 Jahre) an Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 in Zyklus 1-8, an Tag 1, 2, 8, 9 ab Zyklus 9 **B: Vd (21 Tage-Zyklen)** • Bortezomib (i.v. oder s. c.): 1,3 mg/m² KOF an Tag 1, 4, 8, 11 in Zyklus 1-8, an Tag 1, 8 ab Zyklus 9

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Dexamethason (p. o.): 20 mg (≤ 75 Jahre) oder 10 mg (> 75 Jahre) an Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 in Zyklus 1-8, an Tag 1, 2, 8, 9 ab Zyklus 9
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium** • PFS **Sekundäre Zielkriterien** • OS • Sicherheit • Ansprechen gemäß den International Myeloma Working Group (IMWG) Kriterien • Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) **Explorative Zielkriterien** • Ansprechen gemäß den European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Kriterien • Zeit bis zum Ansprechen (Time-to-Response, TTR) • Zeit bis zur Progression (Time-to-Progression, TTP) • Wirksamkeitsanalyse in Subgruppen • Progressionsfreies Überleben bis zur zweiten objektiven Progression oder Tod (PFS2) • Pomalidomid-Konzentration im Plasma • Klinischer Nutzen (Verbesserung des Hämoglobin-Werts, der Nierenfunktion, des ECOG PS, der Hyperkalzämie, der nicht-Myelom-Immunglobuline) • Lebensqualität (EuroQol 5 Dimensions (EQ-5D), European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30) und -Multiple Myeloma Module 20 (MY20)) • Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD), genomische, molekulare/mechanistische und immunologische Biomarker bei Patienten mit erteiltem Einverständnis (optional) • Zeit bis zum Therapieversagen (Time-to-Treatment-Failure, TTF), als Sensitivitätsanalyse zu PFS **Erhebungsmethoden und –zeitpunkte** • PFS: alle 21 Tage (während des PFS-Follow-Up), alle drei Monate beginnend 28 Tage nach Therapieende für mind. fünf Jahre nach Randomisierung des letzten Studienteilnehmers (während des Long-term-follow-up) • OS: alle drei Monate beginnend 28 Tage nach Therapieende für mind. fünf Jahre nach Randomisierung des letzten Studienteilnehmers • Ansprechen: Tag 1 jedes Zyklus ab Zyklus 2, bei Behandlungsabbruch, alle 21 Tage während des PFS-Follow-Up und bei Abbruch des PFS-Follow-Up • ECOG PS: Tag 1 jedes Zyklus, bei Behandlungsabbruch, alle 21 Tage während des PFS-Follow-Up und bei Abbruch des PFS-Follow-Up • Lebensqualität: Tag 1 jedes Zyklus und bei Therapieabbruch

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Sicherheit: kontinuierlich bis mind. 28 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation, für Teilnehmer, die nicht in die PFS-Follow-Up-Phase eintraten; Erhebung aller unerwünschten Ereignisse (treatment emergent) anhand der National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Kriterien Version 4.03 und Kodierung anhand der Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 20.0. In der PFS-Follow-Up-Phase wurden durch den Prüfarzt nur Studien- /Protokoll-bezogene unerwünschte Ereignisse erfasst. **Definitionen** • PFS: Zeit ab Randomisierung bis PD (Independent Response Adjudication Committee (IRAC)-Beurteilung anhand IMWG Kriterien) oder Tod • OS: Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache • TTF: Zeit ab Randomisierung bis PD (IRAC-Beurteilung anhand IMWG oder EBMT Kriterien), Beginn einer anderen Myelom-Therapie, Tod oder Abbruch der Studienbehandlung oder des PFS-Follow-Up • TTP: Zeit ab Randomisierung bis zur ersten dokumentierten PD (IRC-Beurteilung anhand IMWG Kriterien) • PFS2: Zeit ab Randomisierung bis zur zweiten objektiven PD (Prüfarzt-Beurteilung) oder Tod
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Amendment 1 (03/2014) • Einführung der Lebensqualitätserhebung, zur Beurteilung des Unterschieds in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen PVd und Vd • Ergänzung des Endpunktes PFS2 zur Beurteilung der Erhaltung des Therapieeffekts über die nächste Therapielinie hinaus
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Geplante Zwischenanalyse für PFS (Futility-Analyse) bei Erreichen von ca. 50 % der geplanten Ereignisse (n = 191); Erwägen eines Studienabbruchs bei Unterschreiten der Futility-Grenze
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mit einem validierten Interactive Voice/Web Response System (IVRS/IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Permutierte Blockrandomisierung innerhalb der Strata Strata: • Alter (≤ 75 Jahre vs. > 75 Jahre) • Anzahl der vorausgegangenen Myelom-Therapieregime (1 vs. > 1) • β2-Mikroglobulinspiegel zu Studienbeginn (< 3,5 vs. ≥ 3,5 mg/l - ≤ 5,5 vs. > 5,5 mg/l)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Die Randomisierung erfolgte mit einem validierten IVRS/IWRS.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Aufnahme der Teilnehmer durch ausgewiesenes Studienpersonal an den Studienzentren. Zuteilung der Patienten zu den Gruppen durch ein IVRS/IWRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nicht verblindet b) Nicht verblindet c) Verblindet Verblindeter Review der Daten durch unabhängige Komitees: • Beurteilung des Tumoransprechens und der PD durch ein IRAC • Monitoring der Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zu präspezifizierten Intervallen und zum Futility-Assessment durch ein Independent Data Monitoring Committee (IDMC) • Verblindeter Review der Studiendaten durch Celgene
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	• PFS, PFS2, OS, TTP: Schätzung der Überlebensfunktionen durch Kaplan-Meier Methode; Schätzung des HR und des 95 %-KI durch Cox-Proportional-Hazards-Modell (nach Stratifizierungsfaktoren stratifiziert); Vergleich der Überlebensfunktionen durch stratifizierten Log-Rank-Test • Ansprechen gemäß den IMWG Kriterien: Vergleich der Studienarme durch den Fisher's-Exact-Test und den Cochran-Mantel-Haenszel-Test (adjustiert nach Stratifizierungsfaktoren) • Ansprechen gemäß den EBMT Kriterien: Vergleich der Studienarme durch den Fisher's-Exact-Test • Zeit bis zum Ansprechen: Vergleich der Studienarme durch den Wilcoxon-Rangsummentest
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	• Subgruppenanalysen für PFS und OS: - Region - Geschlecht - Alter - Herkunft - ECOG PS zur Baseline - Zytogenetische Risikogruppe zur Baseline - Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime - Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapielinien - β2-Mikroglobulinspiegel bei Screening - Albumin zur Baseline - International Staging System (ISS)-Stadium - Vorausgegangene Stammzelltransplantation

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Kreatinin-Clearance zur Baseline - Refraktärität auf Lenalidomid im letzten Lenalidomid-haltigen Therapieregime - Refraktärität auf letzte vorausgegangene Myelom-Therapie vor Beginn der Studienmedikation - Vorausgegangene Therapie mit Proteasominhibitoren • Sensitivitätsanalysen für PFS (TTF, Prüfarzt-Bewertung, Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA)-Zensierung, Zensierungsregeln für Sensitivitätsanalyse), TTP (Prüfarzt-Bewertung), Ansprechen (Prüfarzt-Bewertung, EBMT Kriterien)
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) A: n = 281 B: n = 278 b) A: n = 278 B: n = 270 c) A: n = 281 B: n = 278
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**<u>1. Datenschnitt (26.10.2017)</u>** **A: PVd** • PD (n (%) = 110 (39,1)) • Unerwünschtes Ereignis (UE) (n (%) = 30 (10,7)) • Rücknahme des informed consent (n (%) = 21 (7,5)) • Tod (n (%) = 18 (6,4)) • Sonstiges (n (%) = 6 (2,1)) • Lost-to-follow-up (n (%) = 0 (0,0)) • Schwangerschaft (n (%) = 0 (0,0)) **B: Vd** • PD (n (%) = 131 (47,1)) • UE (n (%) = 49 (17,6)) • Rücknahme des informed consent (n (%) = 21 (7,6)) • Tod (n (%) = 9 (3,2)) • Sonstiges (n (%) = 12 (4,3)) • Lost-to-follow-up (n (%) = 2 (0,7)) • Schwangerschaft (n (%) = 1 (0,4)) **<u>2. Datenschnitt (15.09.2018)</u>** **A: PVd** • PD (n (%) = 141 (50,2)) • UE (n (%) = 32 (11,4)) • Rücknahme des informed consent (n (%) = 23 (8,2))

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Tod (n (%) = 20 (7,1)) • Sonstiges (n (%) = 8 (0,0)) • Lost-to-follow-up (n (%) = 0 (0,0)) • Schwangerschaft (n (%) = 0 (0,0)) **B: Vd** • PD (n (%) = 151 (54,3)) • UE (n (%) = 51 (18,3)) • Rücknahme des informed consent (n (%) = 22 (7,9)) • Tod (n (%) = 9 (3,2)) • Sonstiges (n (%) = 15 (5,4)) • Lost-to-follow-up (n (%) = 2 (0,7)) • Schwangerschaft (n (%) = 1 (0,4))
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: 15.01.13 - 15.05.17 Nachbeobachtung: Noch nicht abgeschlossen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie MM-007 ist noch nicht beendet.

a: nach CONSORT 2010.

Abkürzungen: ALT: Alaninamino-Transferase; ANC: Absolute Anzahl Neutrophiler Granulozyten (Absolute Neutrophil Count); AST: Aspartatamino-Transferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; dL: Deziliter; DNS: Desoxyribonukleinsäure; EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplantation; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EKG: Elektrokardiogramm; EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; g: Gramm; h: Stunde (hour); HAV: Hepatitis-A-Virus; HBsAG: Hepatitis B (Virus) Surface Antigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio; IDMC: Independent Data Monitoring Committee; IMWG: International Myeloma Working Group; IRAC: Independent Response Adjudication Committee; IRC: Independent Response Committee; ISS: International Staging System; IVRS/IWRS: Interactive Voice/Web Response System; KI: Konfidenzintervall; KOF: Körperoberfläche; l: Liter; m^2: Quadratmeter; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg: Milligramm; min: Minute; mmol: Millimol; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); n. a.: nicht anwendbar; NCI: National Cancer Institute; NYHA: New York Heart Association; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival); PFS2: Progressionsfreies Überleben bis zur zweiten objektiven Progression oder Tod; p. o.: peroral; PVd: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; s.c.: subkutan; SGOT: Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; SGPT: Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase; sPEP: Serumproteinelektrophorese; TNM: Tumor, Nodus, Metastasen; TTF: Zeit bis zum Therapieversagen (Time-to-Treatment-Failure); TTP: Zeit bis zur Progression (Time-to-Progression); TTR: Zeit bis zum Ansprechen (Time-to-Reponse); UE: Unerwünschtes Ereignis; UK: Vereinigtes Königreich (United Kingdom); uPEP: Urinproteinelektrophorese; Vd: Bortezomib + Dexamethason; µl: Mikroliter

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

1.Datenschnitt (26.10.2017)

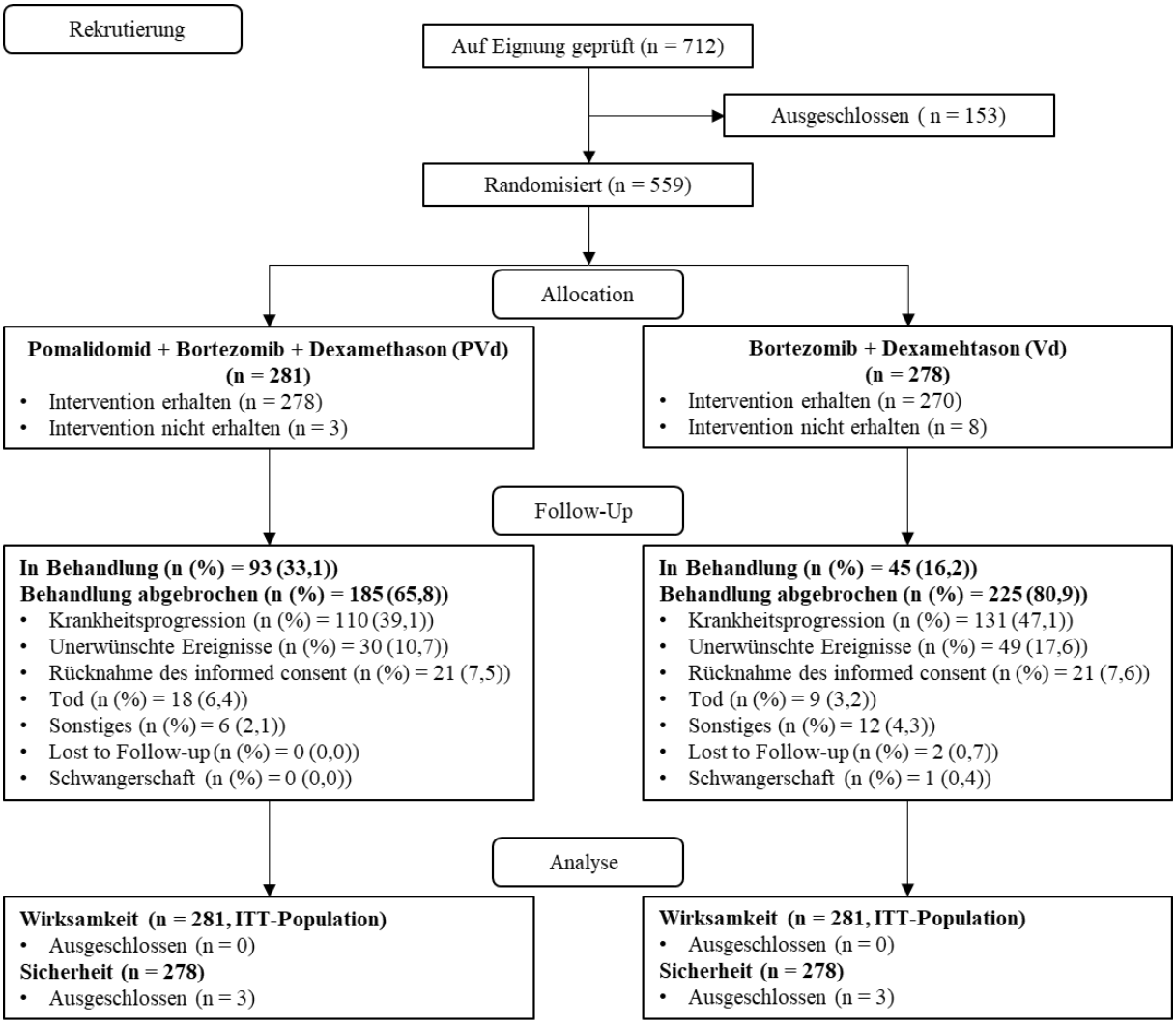


Abbildung 91 (Anhang): Flow-Chart der MM-007 zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 26.10.2017

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat

2. Datenschnitt (15.09.2018)

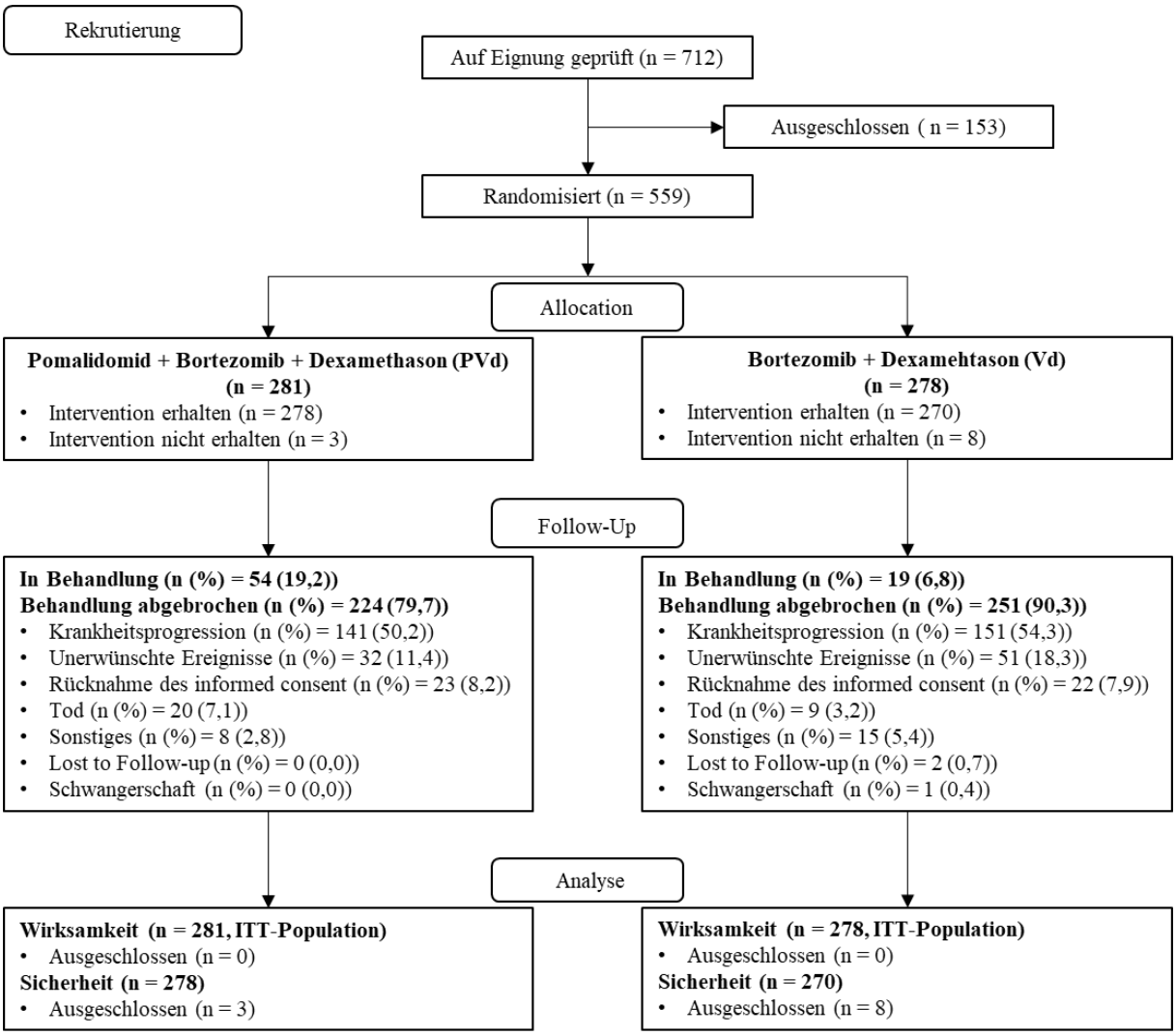


Abbildung 92 (Anhang): Flow-Chart der MM-007 zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 15.09.2018

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat

Tabelle 4-162 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MM-003

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Zielsetzung und Fragestellung: • Vergleich der Wirksamkeit und der Sicherheit von Pomalidomid (Pom) + niedrigdosiertes Dexamethason (Low Dose Dexamethasone, LD-Dex) und hochdosiertes Dexamethason (High Dose Dexamethasone, HD-Dex) bei Studienteilnehmern mit refraktärem oder rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom Hypothesen: • Nullhypothese: Die Überlebensfunktion für das progressionsfreie Überleben (Progression-free survival, PFS) ist zu jedem Zeitpunkt in der Pom+LD-Dex-Gruppe gleich jener der HD-Dex-Gruppe • Alternativhypothese: Die Überlebensfunktion für PFS ist zu jedem Zeitpunkt in der Pom+LD-Dex-Gruppe höher als jene der HD-Dex-Gruppe
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation:** randomisiert (Zuteilungsverhältnis 2: 1, Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer) **Verblindung:** offen **Studienhorizont:** n. a., da ereignisgesteuert **Design:** 2-armig, parallel, aktiv-kontrolliert **Studienorganisation:** multizentrisch **Phase:** III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 2 (06/2011) • Einstufung von sekundärem Primärmalignom (SPM) als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) und Berichten über die gesamte Studiendauer • Bestätigung der durch Prüfärzte erhobenen Krankheitsprogression (Progressive Disease, PD) durch das Independent Response Adjudication Committee (IRAC) bei allen Studienteilnehmern, um Verzerrungen zu minimieren • Änderung des Einschlusskriterium *Messbarer M-Proteinspiegel im Serum* von 1,0 g/dL auf 0,5 g/dL, da die einzuschließende Studienpopulation stark vorbehandelt war • Änderung des Ausschlusskriteriums *Serum Bilirubin-Spiegel*, um einen Einschluss von Patienten mit erblicher Hyperbilirubinämie zu ermöglichen, da bei ihnen der höhere Bilirubinspiegel nicht durch Leberinsuffizienz verursacht ist. Amendment 3 (11/11) • Änderung des Ausschlusskriteriums *Keine maligne Vorerkrankung* außer Krankheitsfreiheit seit ≥ 5 Jahren statt ≥ 3 Jahren • Einschluss von Patienten mit PD während einer Therapie mit Alkylanzien, insofern ≥2 Zyklen gegeben wurden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Änderung des Ausschlusskriteriums *Allogene Knochenmarks- oder periphere Blutstammzellzelltransplantation* ≤12 Monate vor Beginn der Studienmedikation: Patienten, die eine immunsuppressive Therapie erhalten und diese nicht mind. 4 Wochen (statt 12 Monate) vor Studienbeginn beenden, qualifizieren nicht für die Studie
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** • ≥18 Jahre bei Gabe des informed consent • Verständnis und Gabe eines informed consent • Fähigkeit vorgesehene Untersuchungen und andere im Studienprotokoll spezifizierten Prozeduren einzuhalten • Dokumentierte Diagnose des Multiplen Myeloms und messbarer M-Proteinspiegel im Serum (≥0,5 g/dl) oder Urin (≥200 mg/24 h) • ≥2 vorangegangene Myelom-Therapielinien • Refraktäres oder rezidiviertes und refraktäres Multiples Myelom, definiert als dokumentierte Krankheitsprogression während oder innerhalb von 60 Tagen nach Beenden der letzten Myelom-Therapie - Primär refraktär: Kein Ansprechen >PD auf jegliche vorangegangene Myelom-Therapie - Rezidivierend und refraktär: Rezidiv nach Ansprechen ≥ Stabile Erkrankung (Stable Disease, SD) für ≥2 Behandlungszyklen und PD während oder innerhalb 60 Tage nach Beenden der letzten Myelom-Therapie • ≥2 konsekutive Therapiezyklen (inkl. Lenalidomid und Bortezomib) • Vorangegangene Therapie mit Alkylanzien: - als Teil einer Stammzelltransplantation oder - ≥6 konsekutive Zyklen einer Alkylanzien-basierten Therapie oder - PD während einer Behandlung mit Alkylanzien (Gabe von ≥2 Zyklen) • Versagen der letzten Lenalidomid-basierten Behandlung (PD während oder innerhalb 60 Tage nach Therapieende oder bei Ansprechen ≥Partielles Ansprechen (Partial Response, PR) Rezidiv innerhalb 6 Monate nach Therapieende) • Versagen der letzten Bortezomib-haltigen Therapie (PD innerhalb 60 Tage nach Therapieende, bei Ansprechen ≥PR Rezidiv innerhalb 6 Monate nach Therapieende oder Teilnehmer ohne Ansprechen ≥MR und mit Unverträglichkeit/Toxizität nach ≥2 Zyklen einer Bortezomibbasierten Therapie) • Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) ≤2 • Frauen im gebärfähigen Alter nur bei: - gleichzeitiger Durchführung zweier zuverlässiger Kontrazeptionsmaßnahmen oder vollständiger heterosexueller Abstinenz für ≥28 Tage vor Studienbeginn, während der Studie und ≥28 Tage nach Ende der Studienmedikation und regelmäßige Durchführung von Schwangerschaftstests in diesem Zeitraum

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Verzicht auf Stillen während und 28 Tage nach Studienteilnahme • Männern nur bei Bereitschaft - während und 28 Tage nach Studienteilnahme bei sexuellen Kontakten mit Frauen im gebärfähigen Alter Latex-Kondome zu verwenden - auf Samen- und Spermaspenden während der Pomalidomidtherapie und 28 Tage nach Ende der Studienmedikation zu verzichten • Verzicht auf Blutspende während der Studienmedikation und 28 Tage nach Ende der Studientherapie • Zusage, keine Studienmedikation weiterzugeben **Ausschlusskriterien:** • Absolute Anzahl Neutrophiler <1.000/µl • Thrombozyten <75.000/µl für Teilnehmer, deren Plasmazellanteil im Knochenmark <50 % bzw. <30.000/µl für Teilnehmer, deren Plasmazellanteil im Knochenmark ≥50 % • Kreatinin-Clearance <45 ml/min berechnet aus der Cockcroft-Gault-Formel; falls Berechnung aus dem 24 Stunden Urin ≥45 ml/min, ist ein Einschluss erlaubt • Korrigiertes Calcium im Serum >14 mg/dl • Hb <8 g/dL (vorherige Erythrozyten-Transfusion oder Gabe von rekombinantem humanen Erythropoetin (EPO) erlaubt) • Serum SGOT (Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transferase)/AST (Aspartatamino-Transferase) oder SGPT (Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase)/ALT (Alaninamino-Transferase) >das 3-fache des oberen Normwerts • Serum Bilirubin-Spiegel >2,0 mg/dL oder >das 3-fache des oberen Normwerts für Teilnehmer mit erblicher gutartiger Hyperbilirubinämie • Maligne Vorerkrankung (außer Multiples Myelom, Basalzell- oder Plattenepithelkarzinome der Haut, in situ Zervix- oder Brustkarzinome, zufälliger histologischer Befund von Prostata-Krebs mit TNM Status T1a oder T1b), sofern der Teilnehmer nicht seit ≥5 Jahren krankheitsfrei war • Vorherige Therapie mit Pomalidomid • Überempfindlichkeit gegenüber Thalidomid, Lenalidomid oder Dexamethason • Resistenz auf HD-Dex in der letzten Behandlungslinie • Periphere Neuropathie ≥Grad 2 • Allogene Knochenmarks- oder periphere Blutstammzelltransplantation ≤12 Monate vor Beginn der Studienmedikation und kein Abbruch der immunsuppressiven Behandlung ≥4 Wochen vor Beginn der Studienmedikation und momentane immunsuppressive Behandlung erforderlich • Geplante oder erforderliche Stammzelltransplantation • Kongestive Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III oder IV), Myokardinfarkt innerhalb 12 Monate vor Beginn der Studienmedikation oder instabile oder schwer einstellbare Angina pectoris (inkl. Prinzmetal Angina pectoris) • Eine der folgenden Behandlungen innerhalb 14 Tage vor Beginn der Studienmedikation:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Plasmapherese - Aufwendige Operation - Strahlentherapie - jegliche medikamentöse Myelom-Therapie • Jegliche nicht durch den Sponsor genehmigte Anwendung von Prüfarzneimitteln innerhalb von 28 Tagen oder 5 Halbwertszeiten vor Behandlungsbeginn • Dauerhafte Gabe von Steroiden oder Immunsuppressiva erfordernde Erkrankungen; Gabe von >10 mg Prednison oder äquivalentem Steroid/d innerhalb 3 Wochen vor Studieneinschluss • Jegliche durch Studienteilnahme zu nicht akzeptablen Risiken führende Erkrankung (inkl. auffälliger Laborwerte) • Gastrointestinale Erkrankungen, die die Absorption von Pomalidomid signifikant verändern könnten • Keine Möglichkeit/Bereitschaft zur prophylaktischen Thrombosebehandlung • Jegliche schwerwiegende Erkrankung, auffällige Laborwerte oder psychische Erkrankung, die die Gabe des informed consent behindern • Schwangere oder stillende Frauen • Bekannte humanes Immundefizienzvirus (HIV) – oder aktive, infektiöse Hepatitis A, B oder C Infektion
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: Christian Jacques, MD (Celgene Corporation 86 Morris Avenue, Summit, NJ, USA) 93 Studienzentren: Europa (58), Australien (10), UK (10), Kanada (10), Russland (4), USA (1)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**A: Pom+LD-Dex** Teilnehmer ≤75 Jahre: • Pom (p. o.): 4 mg an Tag 1-21 eines 28-Tages-Zyklus • LD-Dex (p. o.): 40 mg an Tag 1,8,15 und 22 eines 28-Tages-Zyklus Teilnehmer >75 Jahre: • Pom (p. o.): 4 mg an Tag 1-21 eines 28-Tages-Zyklus • LD-Dex (p. o.): 20 mg an Tag 1,8,15 und 22 eines 28-Tages-Zyklus **B: HD-Dex** Teilnehmer ≤75 Jahre: • HD-Dex (p. o.): 40 mg an Tag 1-4, Tag 9-12 und Tag 17-20 eines 28-Tages-Zyklus Teilnehmer >75 Jahre: • HD-Dex (p. o.): 20 mg an Tag 1-4, Tag 9-12 und Tag 17-20 eines 28-Tages-Zyklus
6	Zielkriterien	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium:** • PFS[b] **Sekundäres Zielkriterium:** • Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)[b] • Sicherheit • Ansprechrate gemäß den International Myeloma Working Group (IMWG) Kriterien • Ansprechrate gemäß den European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Kriterien • Zeit bis zur Progression (Time-to-Progression, TTP) • Zeit bis zum Ansprechen (Time-to-Response, TTR) • Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) • Klinisches Ansprechen - Erhöhung des Hb-Werts - Verbesserung von Knochenschmerzen - Verbesserung der Nierenfunktion - Verbesserung des ECOG PS • Lebensqualität **Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:** • ECOG PS: Tag 1 jedes Zyklus (inkl. Zyklus 1) und bei Behandlungsabbruch oder Progression • Lebensqualität: EORTC QLQ-MY20, EORTC QLQ-C30, EQ-5D; elektronische Übermittlung an die Studienteilnehmer an Tag 1 jedes Zyklus (inkl. Zyklus 1) und bei Behandlungsabbruch oder Progression • Ansprechen: Tag 1 jedes Zyklus ab Zyklus 2 und bei Therapieende, alle 28 Tage während des PFS-Follow-Up • OS: alle 84 Tage, beginnend 28 Tage nach Studienende für 5 Jahre ab Randomisierung **Definitionen:** • PFS: Zeit ab Randomisierung bis Krankheitsprogression gemäß den IMWG und EBMT Kriterien oder Tod • OS: Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache • Ansprechen gemäß den IMWG und EBMT Kriterien • TTP: Zeit ab Randomisierung bis Zeitpunkt der ersten dokumentierten Krankheitsprogression • Zeit bis zum Ansprechen: Zeit ab Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Ansprechen (≥PR) gemäß den IMWG oder EMBT Kriterien • Ansprechdauer: Zeit ab dem ersten dokumentierten Ansprechen (≥ PR) bis Krankheitsprogression • Klinisches Ansprechen: - Erhöhung des Hb-Wertes um ≥1 Kategorie ab Baseline in CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Grad für Hb-Spiegel - Verbesserung der Knochenschmerzen um ≥1 Kategorie ab Baseline bzgl. der Antworten auf das EORTC Multiples Myelom Modul (QLQ-MY20), Frage 1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Verbesserung der Nierenfunktion um ≥1 Kategorie ab Baseline, für Nierenfunktionen, die in normal, Grad 1 (Kreatinin-Clearance 60 ml/min unterer Normalwert) oder Grad 2 (Kreatinin-Clearance 45-60 ml/min - Verbesserung des ECOG PS Status um ≥1 Kategorie ab Baseline
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Geplante Aufnahme von 426 Teilnehmern (A: 284; B: 142) PFS: • 242 Ereignisse (Progression oder Tod) nötig, um ein Hazard Ratio (HR) von 1,5 zwischen den beiden Studienarmen nachzuweisen (Zweiseitiges Signifikanzniveau=5 %, Teststärke=85 %) OS: • 212 Ereignisse (Tod) nötig um ein HR von 1,5 zwischen den beiden Studienarmen nachzuweisen (Zweiseitiges Signifikanzniveau=5 %, Teststärke=81 %)
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	• Geplante Zwischenanalyse für PFS (Futility-Analyse) nach Krankheitsprogression oder Tod bei 50 % der geplanten Ereignisse (=121); Erwägen eines Studienabbruchs bei Unterschreiten der Futility Grenze • Geplante Zwischenanalyse für OS auf überragende Wirksamkeit zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse oder bei 106 Todesfällen, Studienabbruch bei Überschreiten des O'Brien-Fleming-Grenzwertes für Überlegenheit
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mit einem validierten interactive voice/web response system (IVRS/IWRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung innerhalb der Strata Strata: • Alter (≤75 Jahre vs. >75 Jahre) • Krankheitspopulation (Refraktäre Erkrankung mit Progression innerhalb 60 Tagen auf Lenalidomid und Bortezomib vs. rezidivierte und refraktäre Erkrankung mit Ansprechen ≥PR und Progression innerhalb von 6 Monaten vs. refraktäre/intolerante Erkrankung/Teilnehmer, mit Intoleranz/Toxizität nach ≥ 2 Bortezomib-Zyklen. • Anzahl Vortherapien (2 vs. >2)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte mit einem validierten IVRS/IWRS
10	Randomisierung, Durchführung	Aufnahme der Teilnehmer durch ausgewiesenes Studienpersonal an den Studienzentren

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zuteilung der Patienten zu den Gruppen durch ein IVRS (Interactive Voice Response System)
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nicht verblindet b) Nicht verblindet c) Verblindet Review aller Effektivitätsdaten durch ein verblindetes, unabhängiges Entscheidungskomitee (IRAC). Verblindete Festlegung des Ansprechens und der Progression
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	• PFS: Schätzung der Überlebensfunktionen für PFS durch Kaplan-Meier Methode; Vergleich der Überlebensfunktionen durch stratifizierten Log-Rank-Test • Ansprechen gemäß den IMWG und EBMT Kriterien: Vergleich der Ansprechraten durch exakten Test • Zeit bis zum Ansprechen, klinisches Ansprechen: Vergleich durch Wilcoxon-Rangsummen-Test
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	• Analysen für OS und PFS in den Strata • Zusätzliche Analysen für OS und PFS (Geschlecht, zytogenetische Kategorien bei Studieneinschluss, Ansprechen-Status am Ende des Zyklus 2)
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Interventionsgruppe: 302 Patienten, Kontrollgruppe: 153 Patienten b) Interventionsgruppe: 300 Patienten, Kontrollgruppe: 149 Patienten c) Interventionsgruppe: 302 Patienten, Kontrollgruppe: 153 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**A: Pom+LD-Dex** • PD (60,9 %) • Unerwünschtes Ereignis (UE) (9,3 %) • Tod (7,9 %) • Rücknahme des informed consent (2,6 %) • Lost-to-follow-up (0,7 %) • Andere Gründe (6,6 %) **B: HD-Dex**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• PD (62,1 %) • UE (10,5 %) • Tod (11,1 %) • Rücknahme des informed consent (3,9 %) • Lost-to-follow-up (0,7 %) • Andere Gründe (6,5 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: 18.03.2011 bis 31.08.2012 Nachbeobachtung: 01.09.2013
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	MM-003 wurde noch nicht beendet

a: nach CONSORT 2010.

b: MM-003 war auf PFS und OS gepowert (d. h. auch OS wurde konfirmatorisch unter Einhaltung des globalen 5 % Signifikanzniveaus getestet)

Abkürzungen: ALT: Alaninamino-Transferase; AST: Aspartatamino-Transferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplantation; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; EPO: humanes Erythropoetin; HD-Dex: hochdosiertes Dexamethason (High Dose Dexamethasone); HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio; IMWG: International Myeloma Working Group; IRAC: Independent Response Adjudication Committee; IVRS/IWRS: Interactive Voice/Web Response System; LD-Dex: niedrigdosiertes Dexamethason (Low Dose Dexamethasone)**;** mg: Milligramm; MR: Minimales Ansprechen (Minimal Response); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival); p. o.: oral; Pom: Pomalidomid; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease); SGOT: Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; SGPT: Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase; SPM: sekundäres Primärmalignom; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTP: Zeit bis zur Progression (Time-to-Progression); TTR: Zeit bis zum Ansprechen (Time-to-Reponse); UE: Unerwünschtes Ereignis; UK: Vereinigtes Königreich (United Kingdom); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

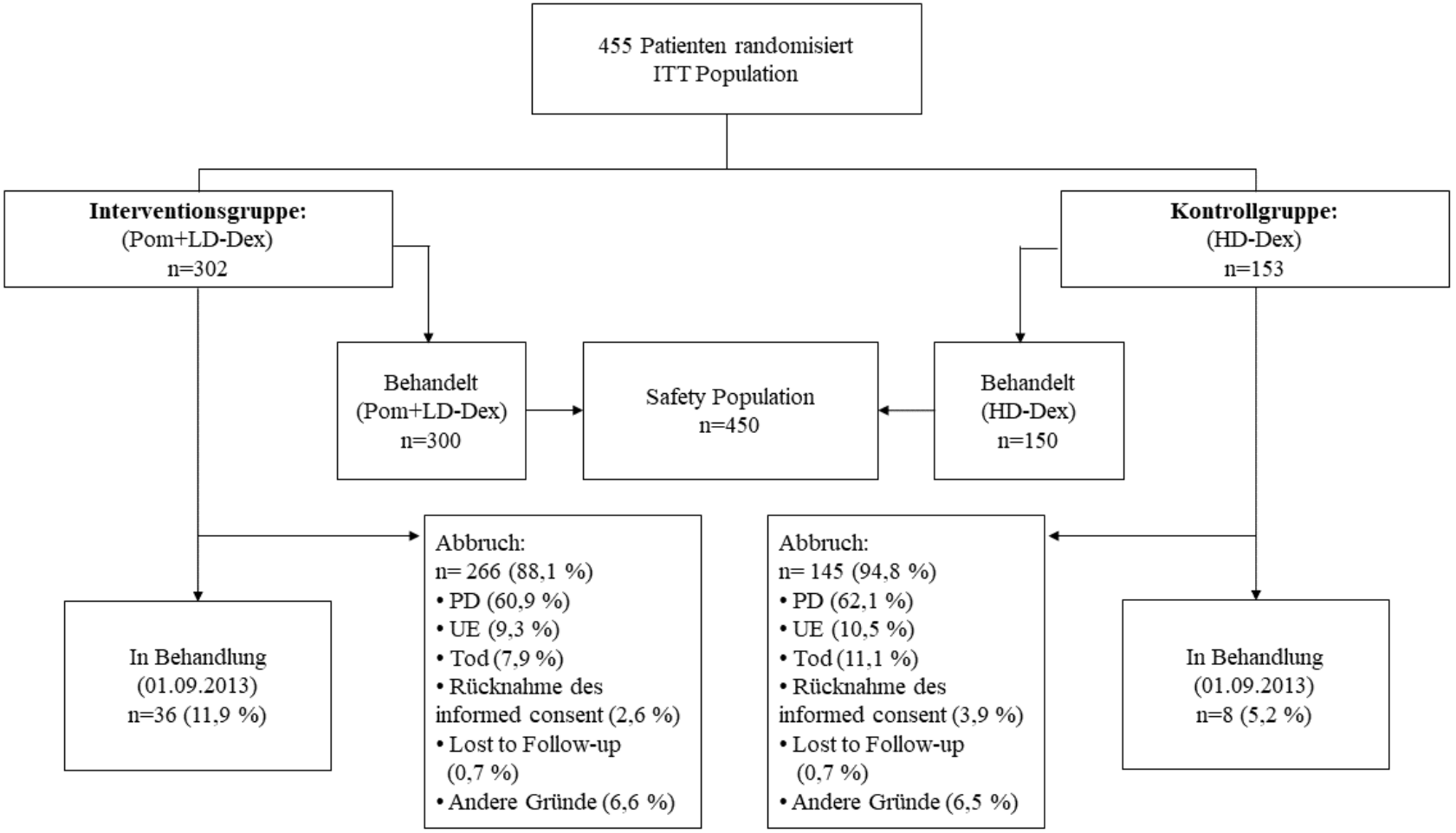


Abbildung 93 (Anhang): Flow-Chart der MM-003 zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 01.09.2013

Abkürzungen: HD-Dex: hochdosiertes Dexamethason (High Dose Dexamethasone); ITT: Intention-to-Treat; LD-Dex: niedrig-dosiertes Dexamethason (Low-Dose Dexamethasone); Pom: Pomalidomid; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-163 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ELOQUENT-3

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzung** Vergleich des progressionsfreien Überlebens (Progression-free survival, PFS) unter der Therapie mit Elotuzumab, Pomalidomid und Dexamethason (EPd) mit dem PFS unter einer Therapie mit Pomalidomid und Dexamethason (Pd) bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine offene, multizentrische, randomisierte Phase II-Studie. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert. Bei der Randomisierung wurde nach folgenden Faktoren stratifiziert: • Anzahl der vorhergehenden Therapien (2–3 vs. ≥ 4) • ISS-Stadium zu Studienbeginn (I–II vs. III)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Protokollüberarbeitung 1 (11.11.2015)** Der Circulating Multiple Myeloma Cells (CMMC) Assay wurde entfernt und durch Genexpressions-Profiling ersetzt. **Protokollüberarbeitung 2 (12.02.2020)** Anpassung der statistischen Überlegungen zum finalen Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) basierend auf Anmerkungen der FDA zur Umsetzung einer hierarchischen Teststrategie.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit dokumentiertem rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, welche die folgenden Kriterien erfüllen: • Mindestens 2 vorhergehende Therapielinien, die mindestens 2 aufeinanderfolgende Zyklen von

		Lenalidomid und einem Proteasominhibitor als Einzeltherapie oder in Kombination beinhalteten • Refraktär (Progress während der Behandlung oder innerhalb von 60 Tagen) gegenüber der letzten Therapie • Versagen der Therapie mit Lenalidomid und einem Proteasominhibitor gemäß eines der folgenden Kriterien: o „refraktär“ gegenüber einem Proteasominhibitor und Lenalidomid und der letzten Behandlung o „rezidiviert und refraktär“, d. h. die Patienten wiesen mindestens ein teilweises Ansprechen auf eine vorhergehende Behandlung mit einem Proteasominhibitor oder Lenalidomid oder beidem auf, erlebten jedoch innerhalb von 6 Monaten eine Krankheitsprogression und waren gegenüber der letzten Behandlung refraktär • Nachweisbare Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings, basierend auf Laborwerten, definiert als Erfüllung eines oder mehrerer der folgenden Kriterien: o Serum-IgG-, -IgA- oder IgM M-Protein ≥ 0,5 g/dl (5 g/l) o Urin M-Protein ≥ 200 mg (0,2 g)/24 Stunden o Involvierte freie Leichtkette im Serum von 100 mg/l, vorausgesetzt Verhältnis der freien Leichtketten ist abnormal • ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) ≤ 2 **Ausschlusskriterien:** *Andere Zielerkrankungen* • Patienten mit einem solitären Plasmozytom des Knochens oder einem extramedullären Plasmozytom als einzig nachzuweisende Form einer Plasmazell-Dyskrasie • Patienten mit einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), schwelendem Multiplen Myleom (SMM), Amyloidose, Waldenströms Makroglobulinämie oder POEMS-Syndrom (Plasmazell-Dyskrasie mit Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonaler Gammopathie und Hautveränderungen) • Patienten mit aktiver Plasmazellen-Leukämie (definiert als 20 % der peripheren weißen Blutkörperchen Plasma/CD138+ Zellen oder einer absoluten Plasmazellzahl von $2x10^9$/l) *Anamnese und Begleiterkrankungen*

		• Jegliche unbeherrschten oder schwerwiegenden kardiovaskulären oder pulmonalen Erkrankungen, wie vom Prüfarzt festgestellt, einschließlich o Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV der NYHA-Klassifikation, kongestive Herzinsuffizienz, instabile oder unzureichend beherrschte Angina Pectoris, Arrhythmien oder ein Myokardinfarkt in den letzten 12 Monaten. • Aktive Infektionen, die eine parenterale anti-infektive Behandlung von mehr als 14 Tagen notwendig machen • Unfähigkeit des Patienten, eine thromboembolische Prophylaxe zu tolerieren • Überempfindlichkeitsreaktion auf vorangegangene Therapie mit Immunmodulatoren (IMiD®) (Thalidomid oder Lenalidomid) • Periphere Neuropathie vom Grad ≥ 2 (nach NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) v3.0) • Bekannte aktive Hepatitis A, B oder C • Bekannte HIV-Infektion • Gastrointestinale Erkrankungen, die die Absorption von Pomalidomid signifikant verändern können • Vorhergehende oder begleitende bösartige Erkrankung, außer: o Adäquat behandeltes Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom o Jegliches Karzinom (außer in-situ), für das der Patient seit > 3 Jahren krankheitsfrei ist *Vorangegangene Therapien oder Eingriffe* • Vorangegangene Behandlung mit Pomalidomid • Vorangegangene Teilnahme an einer Elotuzumab-Studie, unabhängig vom zugewiesenen Behandlungsarm • Anwendung einer Anti-Myelom-Therapie innerhalb von 14 Tagen nach Beginn der Studienbehandlung oder Anwendung jeglicher experimenteller Behandlungen oder Plasmapherese innerhalb von 28 Tagen (oder 5 Halbwertszeiten) nach Beginn der Studienbehandlung. Bisphosphonate sind erlaubt • Behandlung mit Melphalan oder monoklonalen Antikörpern innerhalb von 6 Wochen nach der ersten Dosis der Studienbehandlung • Vorangegangene autologe Stammzelltransplantation innerhalb von 12 Wochen nach der ersten Dosis der Studienbehandlung

		• Vorangegangene allogene Stammzelltransplantation oder Graft-versus-Host-Erkrankung (Graft-versus-Host-Disease, GvHD) innerhalb von 12 Monate vor der ersten Dosis der Studienbehandlung oder Patienten, die aufgrund einer GvHD eine systemische immunsuppressive Therapie erhalten • Behandlung mit Kortikosteroiden innerhalb von 3 Wochen nach der ersten Dosis der Studienbehandlung, außer bei Einnahme von nicht mehr als ≤ 10 mg Prednison pro Tag oder bei Anwendung von Kortikosteroiden mit minimaler oder keiner systemischen Absorption (d. h. topisch oder inhaliert) oder bei kurzer Behandlungsdauer (≤ 4 Tage) mit 40 mg Dexamethason oder Vergleichbarem zur Notfallbehandlung (Baseline M-protein muss nach einer solchen Kurzzeitbehandlung vor Randomisierung erfasst werden) • Größerer kardialer Eingriff innerhalb von 8 Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung; alle weiteren größeren Eingriffe innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung (eine Kyphoplastie wird nicht als größerer Eingriff angesehen); Patienten müssen sich von allen mit dem Eingriff assoziierten Toxizitäten vollständig erholt haben *Physikalische Messungen und Laborwerte* • Korrigierter Serum-Kalziumspiegel ≥ 11,5 mg/dL innerhalb von 2 Wochen nach Randomisierung (trotz angemessener Maßnahmen wie eine Kurzzeitbehandlung mit Steroiden, Bisphosphonaten, Hydrierung, Calcitonin) • Absolute Neutrophilenzahl von < 1 x 10^9/l. Es sind innerhalb von 1 Woche nach der ersten Dosis der Studienbehandlung keine Wachstumsfaktoren erlaubt. Es sind keine pegylierten Wachstumsfaktoren innerhalb von 3 Woche nach Randomisierung erlaubt • Thrombozyten < 75 x 10^9/l (< 30 x 10^9/l wenn mehr als 50% der Knochenmarkszellen Plasmazellen sind). Die qualifizierende Labormessung muss die jüngste Messung vor Randomisierung sein und darf nicht älter als 14 Tage vor Randomisierung sein. Es sind keine Transfusionen innerhalb von 72 Stunden vor der qualifizierenden Labormessung erlaubt • Hämoglobin < 80g/L (8 g/dL). Der Laborwert muss bei der letzten Messung vor Randomisierung erfolgen, jedoch nicht früher als 14 Tage vorher. 72 h vor der Messung sind keine Transfusionen erlaubt. • Kreatinin-Clearance < 45 ml/min, geschätzt nach der Cockroft-Gault-Formel. • Gesamt-Bilirubin ≥ 2 x ULN • Patienten mit bekanntem Gilbert-Syndrom dürfen keinen Gesamt-Bilirubin-Wert ≥ 3 x ULN aufweisen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und müssen einen direkten Bilirubin-Wert innerhalb der Normwerte aufweisen • Aspartat-Aminotransferase oder Alanin-Aminotransferase ≥ 3 x ULN weitere festgelegte Kriterien zur Vorgeschichte und bestimmter Begleitmedikation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie durchgeführt in Nordamerika, Europa, Japan und Australien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Behandlung erfolgte in Zyklen von 28 Tagen bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder der Erfüllung anderer Kriterien, die zum Studienabbruch führten (aufgeführt in Sektion 3.5 Studienprotokoll, Appendix 1.1) **Interventionsgruppe** Elotuzumab wurde in den Zyklen 1 und 2 mit einer Dosis von 10 mg/kg intravenös (IV) an den Tagen 1, 8, 15 und 22 verabreicht. Ab Zyklus 3 wurde Elotuzumab mit einer Dosis von 20 mg/kg am ersten Tag jedes Zyklus verabreicht. Pomalidomid wurde an den Tagen 1–21 in jedem Zyklus mit einer Dosis von 4 mg oral (PO) verabreicht. Bei Gabe von Elotuzumab am selben Tag musste die Gabe von Pomalidomid mit einem Abstand von mindestens 2 Stunden erfolgen. Dexamethason wurde in den Zyklen 1 und 2 an den Tagen 1,8,15 und 22 für Patienten ≤ 75 Jahre mit einer Dosis von 28 mg PO + 8 mg IV verabreicht, für Patienten > 75 Jahre mit einer Dosis von 8 mg PO + 8 mg IV. Ab Zyklus 3 erfolgte die Gabe an Tag 1 nach demselben Schema, an den Tagen 8,15 und 22 (Wochen ohne Elotuzumab-Gabe) erfolgte dagegen für Patienten ≥ 75 Jahre die Gabe von 40 mg PO, für Patienten < 75 Jahre die Gabe von 20 mg PO. An Tagen mit Elotuzumab-Gabe erfolgte die Gabe der oralen Teildosis zwischen 3 und 24 h bevor der Elotuzumab-Infusion, die Gabe der intravenösen Teildosis 45 Minuten vor Beginn der Elotuzumab-Infusion. In den Wochen, in denen Elotuzumab verabreicht wurde, wurde außerdem eine Prämedikation angewendet, um die Infusionsreaktionen zu mindern (Details siehe Sektion 4.5.1.4 und 4.5.1.5 des Studienprotokolls). **Kontrollgruppe**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Pomalidomid wurde an den Tagen 1–21 jedes Zyklus mit einer Dosis von 4 mg oral (PO) verabreicht. Dexamethason wurde an den Tagen 1,8,15 und 22 bei Patienten ≤ 75 Jahre mit einer Dosis von 40 mg, bei Patienten > 75 Jahre mit einer Dosis von 20 mg PO verabreicht. **Follow-Up** Patienten, die die Studie vor der Krankheitsprogression, ohne Widerruf der Einverständniserklärung oder nach Verlust der Fähigkeit, diese zu unterschreiben, abbrachen, wurden angewiesen, das Tumor-Assessment gleichermaßen fortzuführen, unabhängig davon, ob Sie eine neue Anti-Myelom Therapie erhalten oder nicht. Darüber hinaus wurden im Rahmen des Long-Term Follow-Up der Überlebensstatus der Patienten, das Auftreten zweiter Primärtumore und patientenberichtete Endpunkte erfasst.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium:** Vergleich des PFS in Monaten von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom unter der Therapie mit Elotuzumab, Pomalidomid und Dexamethason (EPd) mit dem PFS von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom unter der Therapie mit Pomalidomid und Dexamethason (Pd). **Sekundäre Zielkriterien:** - Vergleich der objektiven Ansprechrate (Overall Response Rate, ORR) von Patienten unter EPd mit der ORR von Patienten unter Pd - Vergleich des OS von Patienten unter EPd mit dem OS von Patienten unter Pd **Sonstige Zielkriterien** - Bewertung der Verträglichkeit in beiden Behandlungsgruppen - Bewertung der Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response, TTR) und der Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) - Bewertung der Pharmakokinetik und der Immunogenität von Elotuzumab bei gleichzeitiger Behandlung mit Pomalidomid und Dexamethason - Patient-Reported Outcomes (PRO) und krankheitsbezogene Symptome mittels MDASI-MM und EQ-5D

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Um mit einem zweiseitigen, stratifizierten Log-Rank Test mit $\alpha = 0,2$ und einer Power von 85 % einen Unterschied im PFS bei einer angenommenen wahren Hazard Ratio von 0,57 nachweisen zu können, sind 105 Fälle notwendig. Da eine Lost-to-follow-up-Rate von 10 % angenommen wurde, müssen zusätzlich 9 Patienten randomisiert werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Finale PFS-Analyse** Die finale PFS-Analyse wurde durchgeführt, sobald 75 Progressionsereignisse aufgetreten waren. Dies erfolgte zum 14.02.2018. **Analyse (EMA)** Auf Anfrage der EMA wurde eine Analyse durchgeführt. Der Databaselock erfolgte im November 2018. **Finale OS-Analyse** Die finale OS-Analyse wurde durchgeführt, nachdem 78 Todesfälle eingetreten waren. Der Database-Lock erfolgte am 22.02.2021
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte durch ein Interactive Voice Response System (IVRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf EPd oder Pd randomisiert. Es wurde eine permutierte Blockrandomisierung angewendet. Die Patienten wurden nach folgenden Faktoren stratifiziert randomisiert: • Anzahl der vorhergehenden Therapien (2–3 vs. ≥ 4) • ISS-Stadium zu Studienbeginn (I–II vs. III)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob	Die Randomisierung erfolgte zentral durch ein IVRS. Die Geheimhaltung der Behandlungsfolge war bis zur Zuteilung der Behandlung gewährleistet. Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die computergenerierte Randomisierungssequenz wurde per IVRS initialisiert und von Bristol-Myers Squibb zur Verfügung gestellt. Die Eignung zur Studienteilnahme wurde durch einen Prüfarzt festgestellt. Die Gruppenzuteilung erfolgte mittels IVRS.
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?	Es handelt sich um eine offene Studie. Es wurde keine Verblindung durchgeführt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Das primäre Ziel der Studie ist der Vergleich des PFS in den beiden Studienarmen. Hierzu wurde ein zweiseitiger Log-Rank Test mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,2$ durchgeführt. Dabei wurde nach Anzahl der vorhergehenden Therapien (2–3 vs. ≥ 4) und dem ISS-Stadium zu Studienbeginn (I–II vs. III) stratifiziert. Die Hazard Ratio wird mittels eines Cox-Regression geschätzt, das mediane PFS mittels der Kaplan-Meier Methode unter Angabe des zweiseitigen 80%- sowie 95%-KI. **Sekundäre Endpunkte** Die ORR in beiden Studienarmen wurden mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,2$ verglichen. Dabei wurde nach Anzahl der vorhergehenden Therapien (2–3 vs. ≥ 4) und dem ISS-Stadium zu Studienbeginn (I–II vs. III) stratifiziert. Es wurde weiterhin ein zweiseitiges KI nach der Methode von DerSimonian und Laird berechnet. Für das OS liegt eine Analyse vor. Die vorläufige Rate des OS wurde mit der Kaplan-Meier Methode geschätzt. Die vorläufige

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Hazard Ratio wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell geschätzt. Die Analyse wurde nach denselben Faktoren stratifiziert wie die des PFS.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Das PFS und die ORR wurde für folgende vordefinierte Subgruppen analysiert: Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre und < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre), Ethnie, Geschlecht, Baseline-β-Mikroglobulin (< 3,5; ≥3,5), ISS-Stadium (I–II, III), Baseline-LDH, Baseline-Kreatinin-Clearance, Anzahl vorhergehender Therapien, Region, Baseline-ECOG-Status, vorhergehende Stammzelltransplantation, Myelom-Risikokategorie, FISH-Abnormalitäten. Für die vorläufige Analyse des OS wurden dieselben Subgruppen analysiert. Zur endgültigen Auswertung werden dieselben Analysen wie für das PFS durchgeführt. Für das PFS wurde eine Reihe von Sensitivitätsanalysen durchgeführt.
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	Insgesamt wurden 157 Patienten in die Studie eingeschlossen, wovon a) 117 Patienten randomisiert (ITT-Population) b) 115 Patienten behandelt, c) 117 Patienten (EPd: 60, Pd: 57) zur Auswertung des primären Zielkriteriums herangezogen wurden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**EPd – Gründe für den Studienabbruch:** Krankheitsprogression: 42 (70,0 %) Unerwünschte Ereignisse (UE); Ohne Zusammenhang zur Medikation: 6 (10,0 %) Toxizität der Studienmedikation: 2 (3,3 %) Widerruf der Einverständniserklärung: 2 (3,3 %) Patienten-Entscheidung: 2 (3,3 %) Maximaler klinischer Nutzen: 0 Tod: 1 (1,7 %) Andere: 2 (3,3 %) Keine Angabe: 1 (1,7 %) **Pd– Gründe für den Studienabbruch:** Krankheitsprogression: 39 (70,9 %) UE; Ohne Zusammenhang zur Medikation: 8 (14,5 %) Toxizität der Studienmedikation: 2 (3,6 %) Widerruf der Einverständniserklärung: 1 (1,8 %) Abbruch auf Wunsch des Patienten: 0 Maximaler klinischer Nutzen: 2 (3,6 %) Tod: 0 Andere: 2 (3,6 %) Keine Angabe: 0
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studie (erster Patient, erster Besuch): 18.03.2016 Finale PFS-Analyse: 21.02.2018 Analyse (EMA): November 2018 Finale OS-Analyse: 22.02.2021
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die finale OS-Analyse erfolgte am 22.02.2021.

a: nach CONSORT 2010.

Abkürzungen: CMMC: Circulating Multiple Myeloma Cells; dL: Dezilitier; DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: European Medicine Agency; EPd: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason; EQ-5D: EuroQol Five Dimension; GvHD: Graft-versus-Host-Erkrankung (Graft-versus-Host-Disease); HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IMiD®: Immunmodulator; ISS: International Staging System; IVRS: Interactive Voice Response System; kg: Kilogramm; MDASI-MM: MD Anderson Symptom Inventory for multiple myeloma; IV: intravenös; MGUS: Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); Pd: Pomalidomid + Dexamethason; PFS: Progression-free Survival; PO: oral; PRO: Patient-Reported Outcome; SMM: Smoldering Multiple Myeloma; TTR: Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response); UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

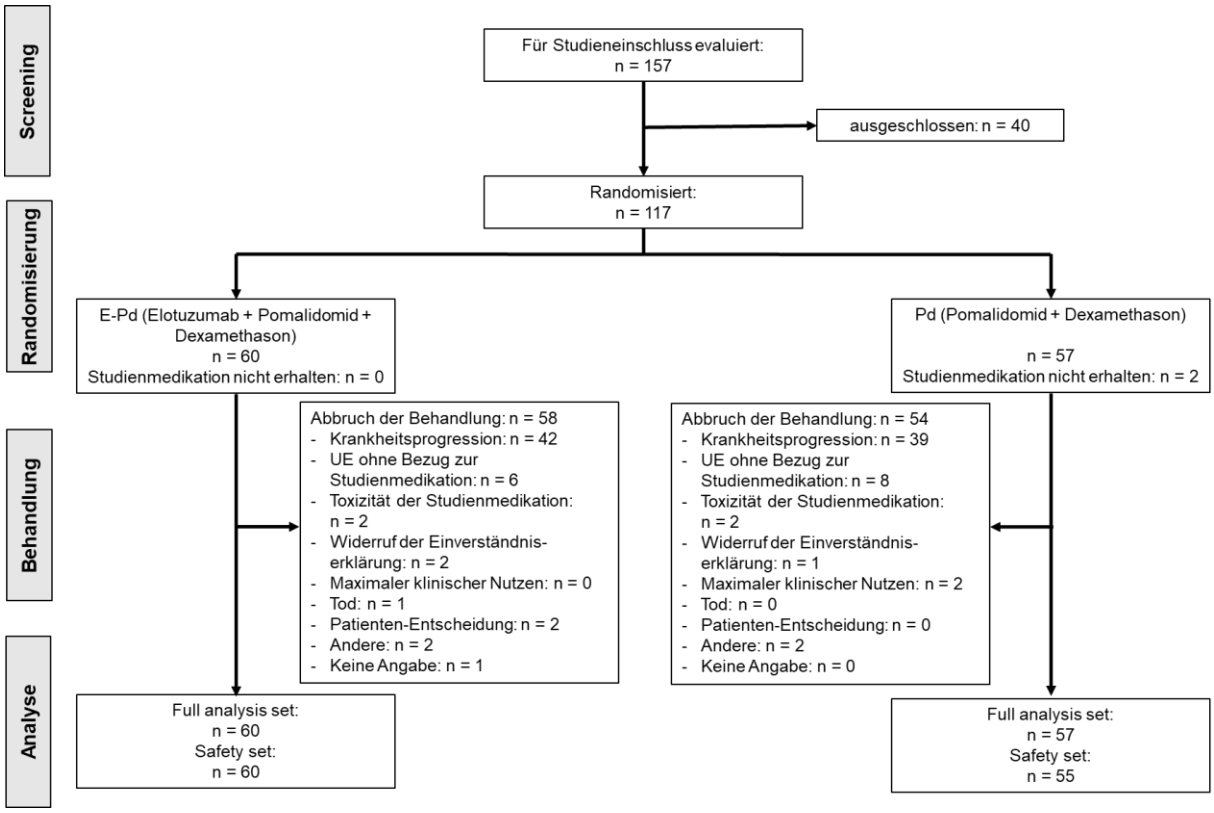


Abbildung 4-94 (Anhang): Flow-Chart für die Studie CA204-125 (ELOQUENT-3) zum Datenschnitt von Februar 2021

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 4-164 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BB2121-MM-001 (KarMMa)

Studie: BB2121-MM-001 (KarMMa)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

	Kürzel
Studienbericht	A
Studienprotokoll	B
Statistischer Analyseplan	C
Studienregistereinträge: • clinicaltrials.gov. NCT03361748 • EU-Clinical Trials. 2017-002245-29 x • WHO-ICTRP. NCT03361748	D

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 ist eine nicht-randomisierte, offene, einarmige Phase II-Studie.
A, B, C, D

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei der Studie KarMMa handelt es sich um eine einarmige Studie.

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei der Studie KarMMa handelt es sich um eine einarmige Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie KarMMa ist eine einarmige, offene Studie.
A, B, C, D

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie KarMMa ist eine einarmige, offene Studie.
A, B, C, D

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan (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 gibt keine Hinweise auf sonstige Faktoren, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie KarMMa ist eine einarmige Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ ist somit nicht durchzuführen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie KarMMa ist eine einarmige, offene Studie. Der Endpunkt Gesamtüberleben gilt als harter und unverzerrt erhebbarer und auswertbarer Endpunkt.
A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde primär basierend auf dem Leukapherese Analyse-Set (ITT), d. h. für alle Patienten, die sich einer Leukapherese unterzogen haben, durchgeführt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan (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:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie KarMMa ist eine einarmige Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials als „niedrig" oder „hoch" ist somit nicht durchzuführen.

Endpunkt: Ansprechen (Gesamtansprechen, Komplettes Ansprechen, Bestes Ansprechen, Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens, MRD-Negativität)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie KarMMa ist eine einarmige, offene Studie.
A, B, C, D

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde primär basierend auf dem Leukapherese Analyse-Set (ITT), d. h. für alle Patienten, die sich einer Leukapherese unterzogen haben, durchgeführt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan (SAP) durchgeführt.
A

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie KarMMa ist eine einarmige Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials als „niedrig" oder „hoch" ist somit nicht durchzuführen.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Progression, Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie, PFS2)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie KarMMa ist eine einarmige, offene Studie.
A, B, C, D

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde primär basierend auf dem Leukapherese Analyse-Set (ITT), d. h. für alle Patienten, die sich einer Leukapherese unterzogen haben, durchgeführt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan (SAP) durchgeführt.
A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie KarMMa ist eine einarmige Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials als „niedrig" oder „hoch" ist somit nicht durchzuführen.

Endpunkt: PRO (Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 und Gesundheitszustand gemessen anhand des EQ5D-VAS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie KarMMa ist eine einarmige, offene Studie.
A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Rücklaufquoten sind über den Analysezeitraum gesunken, d. h. der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag für einige Bewertungszeitpunkte bei >30%

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan (SAP) durchgeführt.
A

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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan (SAP) durchgeführt.
A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie KarMMa ist eine einarmige Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials als „niedrig" oder „hoch" ist somit nicht durchzuführen.

Endpunkt: Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie KarMMa hat ein offenes Studiendesign (Open-label).
A, B, C, D

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde primär basierend auf dem Leukapherese Analyse-Set (ITT), d. h. für alle Patienten, die sich einer Leukapherese unterzogen haben, durchgeführt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan (SAP) durchgeführt.

A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie KarMMa ist eine einarmige Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ ist somit nicht durchzuführen.

Tabelle 4-165 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CRB-401

Studie: CRB-401

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

	Kürzel
Studienbericht	A
Studienprotokoll	B
Statistischer Analyseplan	C
Studienregister: • clinicaltrials.gov. NCT02658929 • WHO-ICTRP: NCT02658929	D

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:

CRB-401 ist eine nicht-randomisierte, offene, einarmige Phase I-Studie.
A, B, C, D

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei der Studie CRB-401 handelt es sich um eine einarmige Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei der Studie CRB-401 handelt es sich um eine einarmige Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie CRB-401 ist eine einarmige, offene Studie.
A, B, C, D

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie CRB-401 ist eine einarmige, offene Studie.
A, B, C, D

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan (SAP) durchgeführt.
A

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige Faktoren, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie CRB-401 ist eine einarmige Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ ist somit nicht durchzuführen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie CRB-401 ist eine einarmige, offene Studie. Der Endpunkt Gesamtüberleben gilt als harter und unverzerrt erhebbarer und auswertbarer Endpunkt.
A, B, C, D

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde primär basierend auf dem Leukapherese Analyse-Set (ITT), d. h. für alle Patienten, die sich einer Leukapherese unterzogen haben, durchgeführt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan (SAP) durchgeführt.
A

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie CRB-401 ist eine einarmige Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ ist somit nicht durchzuführen.

Endpunkt: Ansprechen (Gesamtansprechen, Komplettes Ansprechen, Bestes Ansprechen, Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens, MRD-Negativität)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie CRB-401 ist eine einarmige, offene Studie.
A, B, C, D

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde primär basierend auf dem Leukapherese Analyse-Set (ITT), d. h. für alle Patienten, die sich einer Leukapherese unterzogen haben, durchgeführt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan (SAP) durchgeführt.
A

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie CRB-401 ist eine einarmige Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ ist somit nicht durchzuführen

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie CRB-401 ist eine einarmige, offene Studie.
A, B, C, D

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde primär basierend auf dem Leukapherese Analyse-Set (ITT), d. h. für alle Patienten, die sich einer Leukapherese unterzogen haben, durchgeführt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan (SAP) durchgeführt.
A

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie CRB-401 ist eine einarmige Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ ist somit nicht durchzuführen.

Endpunkt: Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie CRB-401 hat ein offenes Studiendesign (Open-label).
A, B, C, D

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde primär basierend auf dem Leukapherese Analyse-Set (ITT), d. h. für alle Patienten, die sich einer Leukapherese unterzogen haben, durchgeführt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan (SAP) durchgeführt.
A

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie CRB-401 ist eine einarmige Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ ist somit nicht durchzuführen.

Tabelle 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MM-007

Studie: MM-007

Es ist zu beachten, dass für den indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator gegenüber Ide-Cel eine Kohorte der Studie MM-007 herangezogen wurde.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

	Kürzel
Studienbericht	A
Studienprotokoll	B
Statistischer Analyseplan	C
Studienregister: • clinicaltrials.gov: NCT01734928 • EU-Clinical Trials: EudraCT2014-000268-17 • WHO-ICTRP: NCT01734328	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase III-Studie.
A, B, C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase III-Studie.
A, B, C

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MM-007 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase III-Studie. Die Randomisierung der Teilnehmer erfolgte computergestützt durch ein Interactive Voice ResponseSystem. Die Studienteilnehmer und das behandelnde Personal waren nicht verblindet. Die Diskussion
einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit erfolgt auf Endpunktebene, da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet.
Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Auf Studienebene wurden keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial der Studie MM-007 ist somit als niedrig anzusehen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MM-007 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, 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:

A

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Nach bestätigter Progression war es möglich, dass Studienteilnehmer des Vd-Arms der Studienmedikation nachfolgende Myelom-Therapien erhielten. Ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben kann daher nicht ausgeschlossen werden.
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Gesamtüberleben wurde unverblindet erhoben. Das Ereignis Tod ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Das Verzerrungspotenzial wird somit durch die unverblindete Erhebung nicht beeinflusst. Der Abgleich der Studienunterlagen und der Angaben in den Studienregistern ergab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben aufgrund der Studienmedikation nachfolgenden Myelom-Therapien nicht ausgeschlossen werden kann, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben in der ITT-Population insgesamt als hoch einzustufen.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MM-007 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase III-Studie. Das behandelnde Personal und die Studienteilnehmer waren nicht verblindet, die erhobenen Daten wurden jedoch durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee bewertet. Nach dem Ende des Hauptteils der Studie wurde die Bewertung des verblindeten Komitees zur unabhängigen Identifikation der Progression beendet, sodass für den 2. Datenschnitt eine Verzerrung durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden kann.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie MM-007 wurde im offenen Studiendesign durchgeführt. Die Erhebung der Krankheitsprogression erfolgte anhand der international anerkannten IMWG Kriterien. Die Beurteilung der Daten wurde durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee vorgenommen. Der Abgleich der Studienunterlagen und der Angaben in den Studienregistern ergab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ist als niedrig anzusehen. Für den 2. Datenschnitt liegt nur noch die unverblindete Prüfarzt-Beurteilung vor, sodass eine Verzerrung durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden kann. Diese Ergebnisse werden jedoch nur unterstützend dargestellt.

Endpunkt: Zeit bis zur Progression

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MM-007 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase III-Studie. Das behandelnde Personal und die Studienteilnehmer waren nicht verblindet, die erhobenen Daten wurde jedoch durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee bewertet. Nach dem Ende des Hauptteils der Studie wurde die Bewertung des verblindeten Komitees zur unabhängigen Identifikation der Progression beendet, sodass für den 2. Datenschnitt eine Verzerrung durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden kann.
A, B, C

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie MM-007 wurde im offenen Studiendesign durchgeführt. Das Ansprechen wurde anhand der international anerkannten IMWG Kriterien kategorisiert und durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee bewertet. Der Abgleich der Studienunterlagen und der Angaben in den Studienregistern ergab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur Progression ist als niedrig anzusehen. Für den 2. Datenschnitt liegt nur noch die unverblindete Prüfarzt-Beurteilung vor, sodass eine Verzerrung durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden kann. Diese Ergebnisse werden jedoch nur unterstützend dargestellt.

Endpunkt: Ansprechen gemäß IMWG Kriterien

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MM-007 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase III-Studie. Das behandelnde Personal und die Studienteilnehmer waren nicht verblindet, die erhobenen Daten wurden jedoch durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee bewertet. Nach dem Ende des Hauptteils der Studie wurde die Bewertung des verblindeten Komitees zur unabhängigen Beurteilung des Ansprechens beendet, sodass für den 2. Datenschnitt eine Verzerrung durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden kann.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie MM-007 wurde im offenen Studiendesign durchgeführt. Das Ansprechen wurde anhand der international anerkannten IMWG Kriterien kategorisiert und durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee bewertet. Der Abgleich der Studienunterlagen und der Angaben in den Studienregistern ergab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für das Ansprechen nach IMWG Kriterien ist als niedrig anzusehen. Für den 2. Datenschnitt liegt nur noch die unverblindete Prüfarzt-Beurteilung vor, sodass eine Verzerrung durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden kann. Diese Ergebnisse werden jedoch nur unterstützend dargestellt.

Endpunkt: Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MM-007 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, 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:

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie MM-007 wurde im offenen Studiendesign durchgeführt und folglich die Daten der Erhebungsinstrumente EORTC QLQ-C30 und -MY20 unverblindet erhoben. Der Endpunkt Symptomatik (Symptomskalen EORTC QLQ-C30 und -MY20) wurde innerhalb der HRQoL-Evaluable-Population ausgewertet. Der Abgleich der Studienunterlagen und der Angaben in den Studienregistern ergab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik (Symptomskalen EORTC QLQ-C30 und -MY20) ist als hoch anzusehen.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MM-007 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, 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:

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie MM-007 wurde im offenen Studiendesign durchgeführt und folglich die Daten der Erhebungsinstrumente EORTC QLQ-C30 und -MY20 unverblindet erhoben. Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 und -MY20 wurde innerhalb der HRQoLEvaluable-Population ausgewertet. Der Abgleich der Studienunterlagen und der Angaben in den Studienregistern ergab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und -MY20) ist als hoch anzusehen.

Endpunkt: Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MM-007 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, 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:

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie MM-007 wurde im offenen Studiendesign durchgeführt und folglich die Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit unverblindet von den behandelnden Prüfärzten anhand der NCI CTCAE Kriterien klassifiziert und gemäß MedDRA kodiert. Die Endpunkte der Verträglichkeit wurden innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Der Abgleich der Studienunterlagen und der Angaben in den Studienregistern ergab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Durch das offene Studiendesign kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit und eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte der Verträglichkeit ist als hoch anzusehen.

Tabelle 4-167 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MM-003

Studie: MM-003

Es ist zu beachten, dass für den indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator gegenüber Ide-Cel eine Kohorte der Studie MM-003 herangezogen wurde.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

	Kürzel
Studienbericht	A
Studienprotokoll	B
Studienregister: • clinicaltrials.gov: NCT01311687 • EU-Clinical Trials: EudraCT 2010-019820-30 • WHO-ICTRP: NCT01311687	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:

A, B

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

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:

Bei der Studie handelt es sich um eine Studie mit offenem Studiendesign.
A

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie mit offenem Studiendesign. Die Endpunkte Progression und Ansprechen wurden jedoch von einem unabhängigen verblindeten Komitee (IRAC) beurteilt, so dass für diese Endpunkte bzgl. des unverblindeten Studiendesigns keine Verzerrung vorliegt. Da die Studie eine verblindete Beurteilung einiger Endpunkte vorsah, wird auf Studienebene von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen.
Auf Endpunkteben wird dargestellt, ob der jeweilige Endpunkt vom IRAC ausgewertet wurde und ob daraus folgend ein niedriges oder ein hohes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt vorlag.
A

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Verzerrungsaspekte auf Studienebene vor. Das unverblindete Studiendesign und die verblindete Bewertung des unabhängigen Komitees (IRAC) wird auf Endpunktebene diskutiert, da sich dieses unterschiedlich auf die einzelnen Endpunkte auswirkt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

MM-003 wurde mit offenem Studiendesign durchgeführt.
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Studienteilnehmer der Kontrollgruppe hatten die Möglichkeit nach Krankheitsprogression in eine Begleitstudie zu wechseln und dort mit Pomalidomid behandelt zu werden. Insgesamt lag der Anteil Studienteilnehmer, die zu einer Pomalidomid-basierten Therapie gewechselt haben für die drei Datenschnitte bei etwa 29, 53 bzw. 56 %, so dass hierdurch ein erhöhtes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden kann. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip, so dass sich dieser Effekt jedoch zuungunsten des Interventionsarms auswirkte. Durch die einseitige Verzerrung wird trotzdem von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

siehe Begründung zu Punkt 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden Ärzte und die Studienteilnehmer waren unverblindet, die erhobenen Daten wurden jedoch an ein verblindetes Komitee (IRAC, Independent Response Adjudication Committee) weitergeleitet (für den Datenschnitt vom 7. September 2012). Die Zeitpunkte für eine Progression wurden von dem verblindeten IRAC festgelegt. Für spätere Datenschnitte wurde keine verblindete Bewertung mehr durchgeführt
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das niedrige Verzerrungspotential gilt für den ersten Datenschnitt vom 7. September 2012. Hierfür liegen keine verzerrenden Aspekte vor.
Nachdem die Studie nach dem ersten Datenschnitt erfolgreich beendet wurde, wurde auch das progressionsfreie Überleben nicht mehr von einem unverblindeten Komitee beurteilt. Für die späteren Datenschnitte liegt nur noch die unverblindete Prüfarzt-Beurteilung vor, für die ein hohes Verzerrungspotential nicht ausgeschlossen werden kann.

Endpunkt: Zeit bis zur Progression

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden Ärzte und die Studienteilnehmer waren unverblindet, die erhobenen Daten wurden jedoch an ein verblindetes Komitee (IRAC) weitergeleitet (für den Datenschnitt vom 7. September 2012). Die Zeitpunkte für eine Progression wurden von dem verblindeten IRAC festgelegt. Für spätere Datenschnitte wurde keine verblindete Bewertung mehr durchgeführt.
A

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das niedrige Verzerrungspotential gilt für den ersten Datenschnitt vom 7. September 2012. Hierfür liegen keine verzerrenden Aspekte vor.
Nachdem die Studie nach dem ersten Datenschnitt erfolgreich beendet wurde, wurde auch die Zeit bis zur Progression nicht mehr von einem unverblindeten Komitee beurteilt. Für die späteren Datenschnitte liegt nur noch die unverblindete Prüfarzt-Beurteilung vor für die ein hohes Verzerrungspotential nicht ausgeschlossen werden kann.

Endpunkt: Ansprechen gemäß IMWG Kriterien

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden Ärzte und die Studienteilnehmer waren unverblindet, die erhobenen Daten wurden jedoch an ein verblindetes Komitee (IRAC) weitergeleitet (für den Datenschnitt vom 7. September 2012). Das Ansprechen wurde von dem verblindeten IRAC festgelegt. Für spätere Datenschnitte wurde keine verblindete Bewertung mehr durchgeführt
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das niedrige Verzerrungspotential gilt für den ersten Datenschnitt vom 7. September 2012. Hierfür liegen keine verzerrenden Aspekte vor.
Nachdem die Studie nach dem ersten Datenschnitt erfolgreich beendet wurde, wurde auch das Ansprechen nicht mehr von einem unverblindeten Komitee beurteilt. Für die späteren Datenschnitte liegt nur noch die unverblindete Prüfarzt-Beurteilung vor für die ein hohes Verzerrungspotential nicht ausgeschlossen werden kann.

Endpunkt: Klinisches Ansprechen: Verbesserung des ECOG PS / der Knochenschmerzen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

MM-003 wurde mit offenem Studiendesign durchgeführt.
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

MM-003 wurde mit offenem Design durchgeführt. Ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf das Ergebnis und eine dadurch resultierende Verzerrung kann nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: Symptomlast gemäß Patientenfragebögen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

MM-003 wurde mit offenem Studiendesign durchgeführt
A

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

MM-003 wurde mit offenem Design durchgeführt. Ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf das Ergebnis und eine dadurch resultierende Verzerrung kann nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: Lebensqualität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

MM-003 wurde mit offenem Studiendesign durchgeführt
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

MM-003 wurde mit offenem Design durchgeführt. Ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf das Ergebnis und eine dadurch resultierende Verzerrung kann nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse & Nebenwirkungen gemäß EORTC QLQ-MY20

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

MM-003 wurde mit offenem Studiendesign durchgeführt
A

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

MM-003 wurde mit offenem Design durchgeführt. Ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf das Ergebnis und eine dadurch resultierende Verzerrung kann nicht ausgeschlossen werden.

Es wurde kein Verzerrungspotenzial für die RWE-Studien (NDS-MM-003 und PREAMBLE) dargestellt.

Tabelle 4-168 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ELOQUENT-3

Studie: CA204-125 (ELOQUENT-3)

Es ist zu beachten, dass für den indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator gegenüber Ide-Cel eine Kohorte der Studie ELOQUENT-3 herangezogen wurde

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Final Clinical Study Report for Study CA204-125 An Open Label, Randomized Phase 2 Trial Of Pomalidomide/Dexamethasone With Or Without Elotuzumab In Relapsed And Refractory Multiple Myeloma. Report Date: 14.06.2018	A
Addendum 01 for Study CA204-125 An Open Label, Randomized Phase 2 Trial Of Pomalidomide/Dexamethasone With Or Without Elotuzumab In Relapsed And Refractory Multiple Myeloma. Report Date: 13.07.2018	B
Addendum 02 to Final Clinical Study Report for Study CA204-125 An Open Label, Randomized Phase 2 Trial Of Pomalidomide/Dexamethasone With Or Without Elotuzumab In Relapsed And Refractory Multiple Myeloma. Addendum Date: 31.01.2019	C
Addendum 03 to Final Clinical Study Report for Study CA204-125 An Open Label, Randomized Phase 2 Trial Of Pomalidomide/Dexamethasone With Or Without Elotuzumab In Relapsed And Refractory Multiple Myeloma. Addendum Date: 04.06.2021	D
Erratum to Final Clinical Study Report for Study CA204-125 An Open Label, Randomized Phase 2 Trial Of Pomalidomide/Dexamethasone With Or Without Elotuzumab In Relapsed And Refractory Multiple Myeloma. Erratum Date: 14.01.2019	E

Dimopoulos et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethason for Multiple Myeloma. N Engl J Med; 08.11.2018; DOI: 10.1056/NEJMoa1805762	F
clinicaltrials.gov. An Investigational Immunotherapy Trial of Pomalidomide and Low-dose Dexamethasone With or Without Elotuzumab to Treat Refractory and Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (ELOQUENT-3); Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02654132?term=CA204-125&rank=1	G

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:

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde in der Studie ELOQUENT-3 zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (Interactive Voice Response System, IVRS) stratifiziert durchgeführt. Stratifikationsfaktoren waren zum einen die Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2 – 3 vs. ≥ 4) und das Krankheitsstadium bei Studieneintritt (I – II vs. III). Die computergenerierte Randomisierungssequenz wurde per IVRS initialisiert und von Bristol-Myers Squibb zur Verfügung gestellt. Die Eignung zur Studienteilnahme wurde durch einen Prüfarzt festgestellt. Die Gruppenzuteilung erfolgte mittels IVRS.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte zentral durch ein IVRS. Die Geheimhaltung der Behandlungsfolge war bis zur Zuteilung der Behandlung gewährleistet. Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

In der Studie ELOQUENT-3 wurde ein offenes Studiendesign verwendet, welches sowohl durch die intravenöse Gabe von Elotuzumab als auch durch die erforderliche, teilweise intravenöse Prämedikation im E-Pd-Arm gegenüber der oralen Gabe von Pd als Studienkomparator im Kontrollarm begründet ist.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

In der Studie ELOQUENT-3 wurde ein offenes Studiendesign verwendet, welches sowohl durch die intravenöse Gabe von Elotuzumab als auch durch die erforderliche, teilweise intravenöse Prämedikation im E-Pd-Arm gegenüber der oralen Gabe von Pd als Studienkomparator im Kontrollarm begründet ist.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS) mittels der permutierten Blockrandomisierung durchgeführt. Eine Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit wird nicht auf Studienebene diskutiert, sondern separat für jeden Endpunkt dargestellt, da die Endpunkte nicht in gleichem Maße von einem offenen Studiendesign betroffen sind. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es lassen sich auf Studienebene keine Anzeichen ergebnisgesteuerter Berichterstattung oder sonstige Hinweise auf verzerrende Aspekte identifizieren. Darüber hinaus finden sich keine Anhaltspunkte für eine inhaltliche oder formal verzerrende Darstellung der Ergebnisse. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird daher als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: <u>Mortalität – Gesamtüberleben (OS)</u>

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

In der Studie ELOQUENT-3 wurde ein offenes Studiendesign verwendet. Diese fehlende Verblindung ist für die Erfassung des objektiven Endpunkts Gesamtüberleben irrelevant.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Es handelt sich um einen objektiv bestimmbaren Endpunkt, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene trotz des offenen Studiendesigns als niedrig eingestuft. Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Da Folgetherapien nach Progression der Erkrankung einen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben könnten, wurden sie diese in beiden Studienarmen erfasst und analysiert. Die Anzahl der Patienten, die eine systemische Folgetherapie erhalten haben, ist in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Die subsequenten Therapien sind zwischen

den Behandlungsarmen sehr ausbalanciert, sodass sich deren Effekte auf die Ergebnisse zur Effektivität ausgleichen.
Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft.

Endpunkt: <u>Morbidität– Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS</u>

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

   In der Studie ELOQUENT-3 wurde ein offenes Studiendesign verwendet. Eine Verzerrung patientenberichteter Endpunkte durch die fehlende Verblindung ist nicht auszuschließen.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

   Das ITT-Prinzip wird als adäquat umgesetzt betrachtet, da in die MMRM-Analyse lediglich weniger als 10 % der Patienten nicht eingingen. .

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

   Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

   Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Patienten mit verfügbaren Daten bei der MMRM-Analyse berücksichtigt wurden (> 85 % der randomisierten Patienten).

Durch das offene Studiendesign ist eine Verzerrung patientenberichteter Endpunkte nicht auszuschließen, sodass insgesamt das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft wird.

Endpunkt: <u>Morbidität– Gesundheitszustand gemessen anhand des MDASI-MM</u>

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

   In der Studie ELOQUENT-3 wurde ein offenes Studiendesign verwendet. Eine Verzerrung patientenberichteter Endpunkte durch die fehlende Verblindung ist nicht auszuschließen.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

   Das ITT-Prinzip wird als nicht adäquat umgesetzt betrachtet, da über 10 % der Patienten nicht in die MMRM-Analyse eingehen.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

   Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

   Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das ITT-Prinzip konnte bei den MMRM-Analysen aufgrund fehlender Daten nur teilweise umgesetzt werden (berücksichtigt sind ca. 74 % der randomisierten Patienten).
Durch das offene Studiendesign ist eine Verzerrung des patientenberichteten Endpunkts nicht auszuschließen, sodass insgesamt das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft wird.

Endpunkt: <u>Lebensqualität– Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des MDASI-MM</u>

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

In der Studie ELOQUENT-3 wurde ein offenes Studiendesign verwendet. Eine Verzerrung patientenberichteter Endpunkte durch die fehlende Verblindung ist nicht auszuschließen.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wird als nicht adäquat umgesetzt betrachtet, da über 10 % der Patienten nicht in die MMRM-Analyse eingehen.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das ITT-Prinzip konnte bei den MMRM-Analysen aufgrund fehlender Daten nur teilweise umgesetzt werden (berücksichtigt sind ca. 74 % der randomisierten Patienten). Durch das offene Studiendesign ist eine Verzerrung des patientenberichteten Endpunkts nicht auszuschließen, sodass insgesamt das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft wird.

Endpunkte: Verträglichkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie ELOQUENT-3 wurde ein offenes Studiendesign verwendet. Eine Verzerrung patientenberichteter Endpunkte durch die fehlende Verblindung ist nicht auszuschließen.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis der Population der behandelten Patienten, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind. Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers aufgrund des offenen Studiendesigns der ELOQUENT-3 Studie beeinflusst die Bewertung des Verzerrungspotentials der Endpunkte zur Verträglichkeit. Während die schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) und SUE nach definierten Regeln/Kriterien objektiv erhoben wurden, kann die subjektive Beeinflussung bei jeglichen UE und Therapieabbrüchen wegen UE aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden. Zudem kann grundsätzlich eine informative Zensierung

nicht ausgeschlossen werden. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis erhielten. Die entsprechende Analysepopulation der behandelten Patienten ist bis auf zwei Patienten aus dem Pd-Arm deckungsgleich mit der ITT-Population. Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, sodass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Abschließend wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der potenziell informativen Zensierung dennoch für alle UE-Kategorien als hoch eingestuft.

Es wurde kein Verzerrungspotenzial für die RWE-Studien (NDS-MM-003 und PREAMBLE) dargestellt.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u>

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: <u>Eines der folgenden Merkmale trifft zu:</u>
- 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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

_____

_____

<u>für nicht randomisierte Studien:</u>

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: <u>Eines der folgenden Merkmale trifft zu:</u>
- 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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

_____

_____

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

_____

_____

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   _____

   _____

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Analysen

Siehe Modul 4 Anhang 4-G.