

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

Wirkstoff: Idecabtagen vicleucel

Datum der Veröffentlichung: 1. April 2022

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Hintergrund	8
1 Fragestellung	9
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	10
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	10
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien	21
2.3 Endpunkte	35
2.3.1 Mortalität	36
2.3.2 Morbidität	37
2.3.3 Lebensqualität	47
2.3.4 Sicherheit	48
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte	53
2.4 Statistische Methoden	54
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	55
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien	56
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	56
3.2 Mortalität	69
3.3 Morbidität	70
3.4 Lebensqualität	74
3.5 Sicherheit	76
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse	92
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Idecabtagen vicleucel	92
4.2 Design und Methodik der Studien	93
4.3 Mortalität	97
4.4 Morbidität	98
4.5 Lebensqualität	99
4.6 Sicherheit	100
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	103
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	104
Referenzen	109
Anhang	113

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis.....	10
Tabelle 2:	Übersicht über die identifizierten Confounder aus systematischer Literaturrecherche und Experteninterviews gemäß Modul 4.....	14
Tabelle 3:	Charakterisierung der Studie KarMMa.....	21
Tabelle 4:	Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie KarMMa.....	26
Tabelle 5:	Charakterisierung der Intervention Studie KarMMa.....	26
Tabelle 6:	Charakterisierung der Studie CRB-401.....	28
Tabelle 7:	Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie CRB-401	32
Tabelle 8:	Charakterisierung der Intervention in Studie CRB-401.....	33
Tabelle 9:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung.....	35
Tabelle 10:	Einteilung des Therapieansprechens gemäß IMWG-Kriterien.....	38
Tabelle 11:	Merkmale für einen Krankheitsprogress gemäß IMWG-Kriterien	40
Tabelle 12:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in Studie KarMMa.....	53
Tabelle 13:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in Studie CRB-401	54
Tabelle 14:	Allgemeine Angaben zur Studie KarMMa, zulassungskonforme Teilpopulation (Datenschnitt 21.12.2020).....	56
Tabelle 15:	Allgemeine Angaben zur Studie CRB-401, zulassungskonforme Population (Datenschnitt 07.04.2020).....	58
Tabelle 16:	Wichtige Protokollverletzungen in der zulassungskonformen Ide-Cel-Population der Studie CRB-401 (Datenschnitt: 22.07.2019).....	59
Tabelle 17:	Charakterisierung der zulassungskonformen Teilpopulation der Studie KarMMa zu Baseline.....	60
Tabelle 18:	Charakterisierung der zulassungskonformen Teilpopulation der Studie CRB-401 zu Baseline.....	63
Tabelle 19:	Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der Studie KarMMa, zulassungskonforme Ide-Cel-Population (Datenschnitt 20.12.2020).....	66
Tabelle 20:	Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der Studie CRB-401, zulassungskonforme Ide-Cel-Population (Datenschnitt 07.04.2020).....	66
Tabelle 21:	Begleitmedikation von Interesse bei > 20 % der mit Ide-Cel behandelten Population in Studie CRB-401 (Datenschnitt 07.04.2020).....	67
Tabelle 22:	Anti-Myelom-Folgetherapien in Studie CRB-401, zulassungskonforme Ide-Cel-Teilpopulation (Datenschnitt 07.04.2020)	68
Tabelle 23:	Gesamtüberleben in Studie KarMMa, zulassungskonformes Leukapherese-Analyseset (Datenschnitt: 20.12.2020)	69
Tabelle 24:	Responderanalysen der EQ-5D-VAS mit einer Responderschwelle ≥ 15 Punkte in Studie KarMMa, zulassungskonformes PRO-Analyseset (Datenschnitt: 21.12.2020).....	71

Tabelle 25: Responderanalysen der EORTC QLQ-C30-Symptomskalen mit einer Responderschwelle ≥ 10 Punkte in Studie KarMMa, zulassungskonformes PRO-Analyseset (Datenschnitt: 21.12.2020)	71
Tabelle 26: Responderanalysen der EORTC QLQ-MY20-Symptomskalen mit einer Responderschwelle ≥ 10 Punkte in Studie KarMMa, zulassungskonformes PRO-Analyseset (Datenschnitt: 21.12.2020)	73
Tabelle 27: Responderanalysen der EORTC QLQ-C30-Lebensqualitätsskalen mit einer Responderschwelle ≥ 10 Punkte in Studie KarMMa, zulassungskonformes PRO-Analyseset (Datenschnitt: 21.12.2020)	74
Tabelle 28: Responderanalysen der EORTC QLQ-MY20-Lebensqualitätsskalen mit einer Responderschwelle ≥ 10 Punkte in Studie KarMMa, zulassungskonformes PRO-Analyseset (Datenschnitt: 21.12.2020)	75
Tabelle 29: Zusammenfassung der UE in Studie KarMMa, zulassungskonforme Teilpopulation (Datenschnitt: 21.12.2020).....	77
Tabelle 30: Zusammenfassung der UE in Studie CRB-401, zulassungskonforme Teilpopulation (Datenschnitt: 07.04.2020).....	78
Tabelle 31: UE mit Inzidenz ≥ 10 % in Studie KarMMa, zulassungskonforme Teilpopulation (Datenschnitt: 21.12.2020).....	78
Tabelle 32: UE mit Inzidenz ≥ 10 % in Studie CRB-401, zulassungskonforme Teilpopulation (Datenschnitt: 07.04.2020).....	81
Tabelle 33: Schwere UE mit Inzidenz ≥ 5 % in Studie KarMMa, zulassungskonforme Teilpopulation (Datenschnitt: 21.12.2020).....	84
Tabelle 34: Schwere UE mit Inzidenz ≥ 5 % in Studie CRB-401, zulassungskonforme Teilpopulation (Datenschnitt: 07.04.2020).....	85
Tabelle 35: SUE mit Inzidenz ≥ 5 % in Studie KarMMa, zulassungskonforme Teilpopulation (Datenschnitt: 21.12.2020).....	87
Tabelle 36: SUE mit Inzidenz ≥ 5 % in Studie CRB-401, zulassungskonforme Teilpopulation (Datenschnitt: 07.04.2020).....	88
Tabelle 37: UE von besonderem Interesse in Studie KarMMa, zulassungskonforme Teilpopulation (Datenschnitt: 21.12.2020).....	89
Tabelle 38: UE von besonderem Interesse in Studie CRB-401, zulassungskonforme Teilpopulation (Datenschnitt: 07.04.2020).....	91
Tabelle 39: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien KarMMa (Datenschnitt: 21.12.2020) und CRB-401 (Datenschnitt: 07.04.2020), zulassungskonforme Teilpopulation	104
Tabelle 40: Gesamtüberleben in der Studie CRB-401, zulassungskonformes Leukapherese-Analyseset, Datenschnitt: 07.04.2020).....	117
Tabelle 41: Responderanalysen der EQ-5D-VAS mit Responderswellen ≥ 7 und ≥ 10 Punkte in Studie KarMMa, zulassungskonformes PRO-Analyseset, (Datenschnitt: 21.12.2020)	118

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs vor Infusion mit Ide-Cel der Studie KarMMA; Abbildung aus Modul 4	25
Abbildung 2: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie CRB-401	32
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben im Leukapherese-Analyseset (Datenschnitt: 21.12.2020), übernommen aus Modul 4 des Nutzendossier.....	70
Abbildung 5: Zensierungsregeln der EMA und der FDA für das PFS.....	116
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben im Leukapherese-Analyseset (Datenschnitt: 07.04.2020), übernommen aus Modul 4 des Nutzendossier.....	118

Abkürzungsverzeichnis

AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
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 20
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions
ERRMM	eligible RMM (Kohorte)
FDA	U. S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HLGT	High Level Group Term
Ide-Cel	Idecabtagen vicleucel
iiNT	Prüfpersonal-berichtete Neurotoxizität (Investigator-identified neurotoxicity)
IMiD	Immunmodulator
IMWG	International Myeloma Working Group
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Response Committee
ISS	International Staging System
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
LDC	Konditionierende Chemotherapie / Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MW	Mittelwert
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PI	Proteasominhibitor
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patient-Reported Outcome
PT	Preferred Term

pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RRMM	rezidiertes und/oder refraktäres Multiples Myelom
RWE	Real-World-Evidenz
SAP	Statistischer Analysplan
sCR	Stringentes komplettes Ansprechen
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
VGPR	Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response)
ZNS	Zentralnervensystem

Hintergrund

Idecabtagen vicleucel ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Idecabtagen vicleucel zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Idecabtagen vicleucel in seiner Sitzung am 29. März 2022 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 3. Januar 2022 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 1. April 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Idecabtagen vicleucel (Abecma®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Personen in folgender Indikation eingeschlossen [13]:

Patientinnen und Patienten mit rezidiertem 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.

Folgende Angaben zur Dosierung und Vorbehandlung sind in der Fachinformation enthalten:

- Jeder patientenspezifische Infusionsbeutel von Abecma enthält die Idecabtagen-vicleucel-Zell-dispersion in einer chargenabhängigen Konzentration an autologen T-Zellen. Das Endprodukt beinhaltet eine Zelldispersion von 260 bis 500 x 10⁶ lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen.
- Die Vorbehandlung entspricht einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, bestehend aus Cyclophosphamid 300 mg/m² i. v. und Fludarabin 30 mg/m² i. v., und soll über 3 Tage verabreicht werden.
- Zur Senkung des Risikos von Infusionsreaktionen sollte die Patientin / der Patient etwa 30–60 Minuten vor der Infusion von Abecma mit Paracetamol (500–1.000 mg oral) und Diphenhydramin (12,5 mg i. v. oder 25–50 mg oral) oder einem anderen H1-Antihistaminikum vorbehandelt werden.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als rele- vant für die Ableitung des Zusatz- nutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzen- bewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff				
KarMMa (BB2121-MM-001) ¹⁾	Ja	Ja	Ja	-
CRB-401 ¹⁾ NCT02658929	Ja	Ja	Ja	-
KarMMa-2 (BB2121-MM-002)	Ja	Nein	Nein	Laufende Studie, keine Ergebnisse vorliegend.
KarMMa-3 (BB2121-MM-003) ²⁾	Ja	Nein	Nein	Laufende Studie, keine Ergebnisse vorliegend.
KarMMa-4 (BB2121-MM-004)	Ja	Nein	Nein	Laufende Studie, keine Ergebnisse vorliegend. Unvorbehandelte Patientinnen und Patienten mit Hochrisikomyelom.
LTF-305 ³⁾ NCT02786511	Ja	Nein	Nein ⁴⁾	Langzeit-Follow-up-Studie für Personen aus Studie CRB-401. Kein Studienbericht und keine Ergebnisse vorliegend.
GC-LTFU-001 ³⁾ NCT03435796	Ja	Nein	Nein ⁴⁾	Langzeit-Follow-up-Studie. Kein Studienbericht/SAP und keine Ergebnisse vorliegend.
Studien zu externen Kontrollen				
NDS-MM-003 ⁵⁾	Ja	Ja	Nein	Hinreichende Vergleichbarkeit mit Studie KarMMa nicht gegeben (Charakteristika der Studienpopulation und Datenverfügbarkeit).
PREAMBLE	Ja	Ja	Nein	Hinreichende Vergleichbarkeit mit Studie KarMMa nicht gegeben (Charakteristika der Studienpopulation und Datenverfügbarkeit). Datengrundlage unzureichend beschrieben; kein Studienbericht vorliegend.
OPTIMISMM (MM-007)	Ja	Ja	Nein	Hinreichende Vergleichbarkeit mit Studien KarMMa und CRB-401 nicht nachgewiesen. Datengrundlage unzureichend für Auswertungen zur Wirksamkeit; keine adjustierten Auswertungen für Sicherheit vorliegend.

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als rele- vant für die Ableitung des Zusatz- nutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzen- bewertung	Ausschlussgrund
NIMBUS (MM-003)	Ja	Ja	Nein	Hinreichende Vergleichbarkeit mit den Studien KarMMa und CRB-401 nicht gegeben. Keine adjustierten Auswertungen vorliegend.
ELOQUENT-3 (CA204-125)	Ja	Ja	Nein	Hinreichende Vergleichbarkeit mit den Studien KarMMa und CRB-401 nicht gegeben. Keine adjustierten Auswertungen vorliegend.
CA089-003	Ja	Ja	Nein	Indirekte Vergleiche der Studien CRB-401 und KarMMa zu Studie NDS-MM-003. Zum Ausschlussgrund siehe Studie NDS-MM-003.
CA089-007	Ja	Ja	Nein	Indirekte Vergleiche der Studien CRB-401 und KarMMa zu Studie PREAMBLE. Zum Ausschlussgrund siehe Studie PREAMBLE.

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR [29].

²⁾ Voraussichtliches Studienende gemäß pU im November 2025; erste Daten sind gemäß EPAR 2023 zu erwarten.

³⁾ Testpersonen der Studie LTF-305 sind in die Studie GC-LTFU-001 übergegangen.

⁴⁾ Das in den Studien GC-LTFU-001 und CRB-401 beobachtete Gesamtüberleben der Testpersonen sowie Ergebnisse zu UE wird im Rahmen der klinischen Studien KarMMa und CRB-401 berichtet.

⁵⁾ Im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der EMA ergänzend zu den Zulassungsstudien eingereicht.

Abkürzungen: EMA: European Medicines Agency; EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SAP: Statistischer Analyseplan; UE: Unerwünschtes Ereignis.

In den Auswertungen für das Nutzendossier wurden Testpersonen, die die Dosisstufe von 150×10^6 CAR-positiven T-Zellen im Rahmen der Studie KarMMa erhielten, nicht berücksichtigt, da sie keine zulassungskonforme Zieldosis ($260\text{--}500 \times 10^6$ lebensfähige CAR-positive T-Zellen) erhalten haben. Analog dazu wurden aus der Studie CRB-401 nur diejenigen Testpersonen der Dosisstufe 450×10^6 CAR-positive T-Zellen berücksichtigt. Im Folgenden wird diese Population als zulassungskonforme Teilpopulation bezeichnet. Nicht berücksichtigt wurden die Dosisstufen 50, 150 und 800×10^6 CAR-positive T-Zellen.

Da es sich bei den zulassungsrelevanten Studien KarMMa und CRB-401 um einarmige, nicht vergleichende Studien mit der Prüfmedikation handelt, legt der pU mehrere indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator zu anderen Therapieoptionen in der Indikation Multiples Myelom vor. Für die Endpunktkategorien „Mortalität“, „Morbidität“ und „Lebensqualität“ wurden folgende indirekten Vergleiche ohne Brückenkomparator durchgeführt:

- Studie KarMMa bzw. CRB-401 vs. Studie NDS-MM-003 (genannt Studie CA089-003) für „Gesamtüberleben“.
- Studie KarMMa bzw. CRB-401 vs. Studie PREAMBLE (genannt Studie CA089-007) für „Gesamtüberleben“ und „Morbidität/Lebensqualität“ anhand EQ-5D-VAS, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20.
- Studie KarMMa bzw. CRB-401 vs. Studie OPTIMISMM (MM-007) für „Gesamtüberleben“.

Der pU beschreibt, dass ihm für die 3 Studien NDS-MM-003, PREAMBLE und MM-007 patienten-individuelle Daten vorliegen, anhand derer geeignete Kohorten für einen indirekten Vergleich der Wirksamkeitsprofile gegenüber Idecabtagen vicleucel (Ide-Cel) gebildet wurden.

Für die Endpunktkategorie „Sicherheit“ führt der pU 3 weitere nicht adjustierte Vergleiche zu randomisierten kontrollierten Studien (RCT) durch, die als Kontrollen dienen:

- Studie KarMMa bzw. CRB-401 vs. einer Kohorte des RCT OPTIMISMM (MM-007)
- Studie KarMMa bzw. CRB-401 vs. einer Kohorte des RCT NIMBUS (MM-003)
- Studie KarMMa bzw. CRB-401 vs. einer Kohorte des RCT ELOQUENT-3

Zu Identifikation und Auswahl der Studien wurde vom pU keine systematische Literaturrecherche durchgeführt, da nach Angaben des pU für die oben genannten Kontrollstudien patientenindividuelle Daten vorliegen. Eine methodisch adäquate und vollständige Auswahl von möglichen Kontrollen kann somit nicht abschließend beurteilt werden.

Indirekte Vergleiche zur Wirksamkeit

Im Folgenden werden die indirekten Vergleiche ohne Brückenkomparator zunächst für die Endpunkte zur Wirksamkeit diskutiert.

Wie aus der Operationalisierung (2.3.1), den Ergebnissen im Anhang und der Diskussion (Kapitel 4.3) des Endpunkts „Gesamtüberleben“ in der Nutzenbewertung hervorgeht, bestehen erheblich Unsicherheiten bei den Ergebnissen zur Gesamtmortalität in der zulassungsbegründenden Studie CRB-401 von Ide-Cel. Der Schätzer für die mediane Überlebensdauer wird als nicht valide erachtet und nicht berücksichtigt. Die indirekten Vergleiche gegenüber Studie CRB-401 in der Endpunktkategorie „Mortalität“ werden aus diesem Grund ebenfalls nicht berücksichtigt.

Für die indirekten Vergleiche zu Studie KarMMa werden folgenden Studien vom pU herangezogen, mit dem Argument, dass patientenindividuelle Daten vorliegen:

- Studie NDS-MM-003: Retrospektive Kohortenstudie, in der Daten von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiertem/refraktärem Multiplem Myelom (RRMM) gesammelt werden, welche mindestens drei vorherige Therapieregime erhalten haben, darunter einen Immunmodulator (IMiD), einen Proteasominhibitor (PI) und einen Anti-CD38-Antikörper [15,16,17].
- Studie PREAMBLE: Multizentrische prospektive Kohortenstudie, die seit dem Jahr 2012 Daten über den Versorgungsalltag von Patientinnen und Patienten mit Multiplem Myelom sammelt [11,12].
- Studie OPTIMISMM (MM-007): Offenes RCT zum Vergleich von Pomalidomid plus Bortezomib plus Dexamethason vs. Bortezomib plus Dexamethason bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Multiplem Myelom [25,26].

Voraussetzung für einen validen Vergleich auf Basis eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator ist neben einer ausreichenden Strukturgleichheit der Patientenpopulation die Kenntnis und Berücksichtigung aller relevanten Confounder und Effektmodifikatoren als Adjustierungsvariablen. Vom pU wird ein zweistufiges Vorgehen gewählt, wobei zunächst eine Selektion von Vergleichskohorten aus den Referenzstudien mittels Ein- und Ausschlusskriterien erfolgt, die sich an denen der Ide-Cel-Studien orientieren. Im zweiten Schritt wurden relevante Confounder im Anwendungsgebiet RRMM über eine systematische Literaturrecherche und Interviews mit klinischen Experten identifiziert, um anschließend für alle identifizierten Confounder mit ausreichender Datenverfügbarkeit in den Studien mittels Propensity-Score-Methoden zu adjustieren.

Das Vorgehen des pU zur Selektion der relevanten Confounder ist in mehreren Dokumenten detailliert beschrieben [2,6,14]. Die systematische Literaturrecherche zu Confoundern erfolgt im Anwendungsgebiet RRMM und ist beim Studientyp auf indirekte Vergleiche beschränkt. Beobachtungsstudien

wurden dabei explizit ausgeschlossen. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da Beobachtungsstudien wichtige Quellen zur Identifizierung relevanter Confounder darstellen. Weiterhin ist nicht ersichtlich, ob der pU den Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche eingeschränkt hat. Es wird lediglich ein Datum für die Literaturrecherche und die ergänzende Handsuche genannt. Aufgrund der Schnelllebigkeit des Therapiegebiets ist unklar, inwiefern die in älteren Publikationen identifizierten Confounder in der gegenwärtigen Versorgungsrealität von gleichbleibender Relevanz sind. Zur Ableitung der Confounder wurden insgesamt 63 Publikationen eingeschlossen (26 Netzwerk-Metaanalysen, 21 Matching-adjusted Indirect Comparisons (MAIC), 8 adjustierte indirekte Vergleiche, 8 Analysen auf Patientenebene). 23 dieser Publikationen stellten adjustierte indirekte Vergleiche dar, für die die verwendeten Confounder berichtet sind. Der pU erstellt daraus eine Liste aller in den adjustierten indirekten Vergleichen eingesetzten Confounder inklusive der Häufigkeit ihrer Verwendung. Nach Angaben des pU ist lediglich bei 10 Publikationen eine Methodik zur Confounder-Identifikation beschrieben, das wiederum maßgeblich auf Expertenmeinungen und Literaturrecherchen basiert. Das Vorgehen des pU ist dahingehend limitiert, dass so ausschließlich Confounder mit Datenverfügbarkeit in den zugrundeliegenden Studien der indirekten Vergleiche identifiziert werden. Anschließend wurden die so bestimmten Confounder in Interviews mit 3 klinischen Experten hinsichtlich ihrer Relevanz für den Versorgungsalltag in Deutschland bewertet. Neben einer Bewertung der Relevanz (sehr relevant bis wenig relevant) wurden auch 10 weitere Confounder durch die klinischen Experten benannt (siehe Tabelle 2). Dabei zeigten sich teilweise erhebliche Abweichungen zwischen den Ergebnissen der systematischen Literaturrecherche und den Expertenmeinungen hinsichtlich der genannten bzw. als relevant eingestuften Confounder. So wird bspw. das Geschlecht von allen Experten als wenig relevanter Confounder beschrieben. Vermutlich aufgrund einer sehr guten Datenverfügbarkeit in Studien wurde das Geschlecht allerdings in über der Hälfte ($n = 13$) aller Publikationen aus der Literaturrecherche als Confounder zur Adjustierung eingesetzt. Dies verdeutlicht die Problematik einer Beschränkung der systematischen Literaturrecherche auf die in anderen indirekten Vergleichen eingesetzten Confounder. In dem Dokument zur systematischen Literaturrecherche wird zusätzlich angemerkt, dass die Heterogenität der Studien innerhalb der identifizierten indirekten Vergleiche, aufgrund von Unterschieden in den vorangegangenen Therapielinien, ein limitierender Aspekt ist. Die in Modul 4 präsentierte Liste an Confoundern (siehe Tabelle 2) stimmt dabei insbesondere im Hinblick auf die Zuordnung zu den Relevanzkategorien nicht vollständig mit den Daten der referenzierten Publikationen des pU überein [7]. Insgesamt verbleiben Unsicherheiten, ob in der systematischen Literaturrecherche und den Experteninterviews alle relevanten Confounder für die vorliegende spezifische Therapiesituation identifiziert werden konnten.

Der pU beschreibt in Modul 4, dass grundsätzlich alle so identifizierten Confounder, mit ausreichender Datenverfügbarkeit in den herangezogenen Kohorten der Studien KarMMA und CRB-401 bzw. NDS-MM-003, PREAMBLE und MM-007, unabhängig von der Bewertung der Relevanz durch die 3 klinischen Experten, für die Analysen herangezogen wurden [7].

Tabelle 2: Übersicht über die identifizierten Confounder aus systematischer Literaturrecherche und Experteninterviews gemäß Modul 4

Sehr relevant ¹⁾	Teilweise relevant ¹⁾	Weniger relevant ¹⁾
• Anzahl vorausgegangener Therapien • Vorausgegangene Therapien (Lenalidomid, Pomalidomid, Carfilzomib, IMiD) • Refraktäritätsstatus hinsichtlich der Anzahl vorausgegangener Therapien, mit Refraktärität • Doppel-refraktär (gegenüber IMiD und PI) • Dreifach-refraktär (ggü. IMiD, PI und Anti-CD38-Antikörper) • Refraktärität auf die vorausgegangene Therapie⁴⁾ • Status der Refraktärität²⁾ • ECOG-PS • Kreatinin-Clearance • Zytogenetische Risikogruppe • Extramedulläres Plasmozytom • Fokale Läsionen⁵⁾ • Laktat-Dehydrogenase⁵⁾ • Komorbiditäten⁵⁾	• Anzahl vorausgegangener Therapien pro Jahr • Vorausgegangene autologe SZT • Zeit seit der Diagnose • Knochenläsionen • ISS-Status • Beta-2-microglobulin-Level • Albumin • Thrombozyten • Alter³⁾ • Ethnische Herkunft • GEP70⁵⁾ • SKY92⁵⁾ • Vorausgegangene Therapie mit BCMA-gerichteten CAR-positiven T-Zellen⁵⁾ • Aggressivität des Rezidivs⁵⁾ • Reservestammzellen⁵⁾ • Entfernung zur behandelnden Einrichtung⁵⁾	• Dauer der vorausgegangenen Therapie • Hämoglobin • Immunglobulin-Klasse • Geschlecht

¹⁾ Einschätzung basierend auf Informationen aus dem Experteninterview.

²⁾ Hinsichtlich der vorliegenden Refraktärität gegenüber einem Wirkstoff.

³⁾ Alter ist in Modul 4 doppelt unter „sehr relevant“ gelistet. In den Unterlagen zur Selektion der Confounder ist das Alter der Kategorie „teilweise relevant“ zugeordnet.

⁴⁾ In den Unterlagen des pU als „wenig relevant“ klassifiziert.

⁵⁾ Confounder die ausschließlich von den klinischen Experten genannt wurden. Der durch die klinischen Experten identifizierte Confounder „Biologisches Alter“ fehlt in der Tabelle [2].

Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; IMiD: Immunmodulator; ISS: International Staging System; PI: Proteasominhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SZT: Stammzelltransplantation.

Die Durchführung und die Berechnungen zum Propensity Score Matching ist insgesamt nachvollziehbar. Grundlegende Vorgehensweisen und Methoden waren in einem statistischen Analysplan (SAP) bzw. Protokoll zu Studie NDS-MM-003 präspezifiziert [16,17]. In einem weiteren SAP [3] und Studienprotokollen für die indirekten Vergleiche mit den Studien NDS-MM-003 (CA089-003) [4] und PREAMBLE (CA089-007) [5] für das Nutzenbewertungsverfahren nimmt der pU Spezifikationen und Anpassungen bei den Auswertungen vor und begründet diese mit Anforderungen des G-BA aus einem Beratungsgepräch. Bei mehr als 30 % fehlenden Daten wurden die Confounder nicht mehr im Propensity-Score-Modell berücksichtigt. Vom pU wurden darüber hinaus keine Angaben zu möglichen Effektmodifikatoren im Anwendungsgebiet und deren Berücksichtigung in den indirekten Vergleichen gemacht.

Studie NDS-MM-003 vs. Studie KarMMa

Die Studie NDS-MM-003 ist eine retrospektive Kohortenstudie, in der Daten von erwachsenen RRMM-Patientinnen und -Patienten gesammelt werden, welche mindestens drei vorangegangene Therapieregime erhalten haben, darunter einen IMiD, einen PI und einen Anti-CD38-Antikörper. Die Daten wurden in klinischen Zentren und durch Forschungsdatenbanken (z. B. Flatiron) erfasst. Für

die Kohortenstudie und den geplanten Vergleich gegen die Studie KarMMA liegen ein präspezifiziertes Studienprotokoll, ein SAP und ein Studienbericht vor [15,16,17] sowie zusätzlich ein Studienprotokoll [4] und SAP [3] speziell für die Anforderungen des AMNOG-Verfahrens (Studie CA089-003), jedoch kein Studienbericht.

Der Rekrutierungszeitraum der retrospektiven Kohortenstudie NDS-MM-003 beginnt im November 2015, kurz nach Zulassung des Anti-CD-38-Antikörpers, und endet im September 2018. Alle Personen, die bis zu diesem Datum drei vorangegangene Myelom-Therapien erhalten hatten, konnten eingeschlossen werden. Die erste Testperson der Studie KarMMA erhielt laut Studienbericht ihre Ide-Cel-Infusion im Februar 2018 und die letzte Person ihre Infusion im Dezember 2018. In der Studie CRB-401 erfolgten die Erstinfusionen zwischen Februar 2016 und Januar 2019. Gemäß Studienunterlagen waren klinische Zentren für die Rekrutierung von Studie NDS-MM-003 ebenfalls an den klinischen Studien von Ide-Cel beteiligt. Es ist nicht auszuschließen, dass aufgrund der sich überlappenden Rekrutierungszeiträume auch für eine Teilnahme an den Ide-Cel-Studien ungeeignete Patientinnen und Patienten in der retrospektiven Kohortenstudie enthalten sind. Auch besteht die Gefahr, dass Testpersonen sowohl in der Kohortenstudie als auch den klinischen Ide-Cel-Studien in zeitlichem Abstand enthalten sind. Aus der Population der Studie NDS-MM-003 bildet der pU daraufhin eine eligible RRMM(ERRMM)-Kohorte (n = 190), deren Ein- und Ausschlusskriterien soweit möglich denen der Ide-Cel-Studien entsprechen. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar und präspezifiziert. Die Anwendung der Ausschlusskriterien (u. a. hinsichtlich Nierenfunktion, Leberfunktion sowie Beteiligung und Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS)) soll gemäß Protokoll jedoch nur erfolgen, falls Daten verfügbar sind. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie viele Personen aufgrund dieser morbiditätsorientierten Ausschlusskriterien aus der ERRMM-Kohorte ausgeschlossen wurden und bei wie vielen Personen keine ausreichenden Angaben hierzu vorliegen. Trotz Anwendung umfangreicher Ein- und Ausschlusskriterien ist u. a. mangels Datenverfügbarkeit von einem Selektionsbias und, in der Folge, von einer strukturellen Ungleichheit der Populationen im Vergleich zu den stark selektierten klinischen Ide-Cel-Studien auszugehen.

Für den indirekten Vergleich ohne Brückenkompator der Studien KarMMA vs. NDS-MM-003 werden insgesamt 13 Confounder berücksichtigt: 4 betreffen den Refraktäritätsstatus, 2 die Vortherapien (Anzahl und vorausgegangene Stammzelltransplantation), 3 demographische Charakteristika („Alter“, „Ethnische Herkunft“, „Geschlecht“) und 4 krankheitsspezifische Charakteristika („Albumin“, „Thrombozyten“, „Hämoglobin“, „Zeit seit der Diagnose“). Verglichen mit Tabelle 2 ging eine Reihe der identifizierten Confounder nicht in die Analysen ein, darunter auch die von den Experten als sehr relevant klassifizierten Confounder „ECOG-PS“ (Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status), „Kreatinin-Clearance“, „Extramedulläres Plasmozytom“, „Fokale Läsionen“, „Laktat-Dehydrogenase“ und Komorbiditäten allgemein. Auch viele „teilweise relevante“ Confounder wurden nicht berücksichtigt, wie „Knochenläsionen“, „ISS-Status“ oder „Anzahl vorausgegangener Therapien pro Jahr“. Der pU begründet sein Vorgehen damit, dass nicht berücksichtigte Confounder in mindestens einer der Studien nicht erhoben wurden bzw. eine hohe Anzahl an fehlenden Werten (> 30 %) in einer Kohorte aufweisen. Der Ausschluss von „Anzahl vorausgegangener Therapien pro Jahr“ erfolgt mit dem Argument einer Korrelation zum Confounder „Anzahl vorangegangener Therapien“; Daten dazu werden nicht vorgelegt. Die Annahme ist nur teilweise plausibel, da in „Anzahl vorausgegangener Therapien pro Jahr“ zusätzlich die zeitliche Dimension mit eingeht und ein schnelles Therapieversagen Einfluss auf die Prognose der Patientinnen und Patienten haben kann. Inwiefern dies durch „Zeit seit der Diagnose“ abgebildet wird, ist unklar. Nachgewiesenermaßen zeigt sich ein hoher Anteil fehlender Werte in der ERRMM-Kohorte von Studie NDS-MM-003 für „Kreatinin-Clearance“ (49 %), „Extramedulläres Plasmozytom“ (63 %), „ECOG-PS“ (47 %), „Zytogenetische

Abnormalität zu Baseline“ (57 %) und „ISS-Status zu Baseline“ (63 %). Ein Confounder verliert jedoch seine Bedeutung nicht durch eine fehlende Erhebung oder fehlende Daten. Mit Blick auf die berücksichtigten Confounder fällt auf, dass diese sich insbesondere auf den Refraktäritätsstatus, die Vortherapien und demographische Charakteristika beziehen. Morbidität (z. B. ECOG-PS) inklusive Komorbiditäten sowie weitere krankheitsspezifische Charakteristika und der (zytogenetische) Risiko-status der Patientinnen und Patienten bleiben dagegen unberücksichtigt. Dabei handelt es sich bei KarMma um eine Studie, deren Patientenpopulation aufgrund der engen Ein- und Ausschlusskriterien stark hinsichtlich eines guten Allgemeinzustands der Patientinnen und Patienten selektiert ist.

Für einige Confounder, die mangels Datenvollständigkeit (> 30 % fehlende Werte in einer der Kohorten) vom pU nicht für die Adjustierung berücksichtigt wurden, liegen Angaben zu den Patientencharakteristika zu Baseline vor. So haben mehr als doppelt so viele Testpersonen in der ERRMM-Kohorte einen ECOG-PS 1 (38 %) als einen ECOG-PS 0 (15 %), allerdings bei einem hohen Anteil an fehlenden Werten (47 %). Bei der KarMma-Studienpopulation ist der Unterschied mit 42 % (ECOG-PS 0) vs. 56 % (ECOG-PS 1) deutlich geringer. Auch beim zytogenetischen Risiko zeigen sich auf Basis der vorliegenden Daten Unterschiede zwischen den Kohorten. In der Studie KarMma hatten weniger Testpersonen ein hohes zytogenetisches Risiko (33 %) als kein hohes Risiko (52 %). In der ERRMM-Kohorte ist dagegen für mehr Testpersonen ein hohes Risiko (30 %) als kein hohes Risiko (13 %) angegeben; 57 % der Werte sind fehlend. Anhand dieser Daten zeigen sich Unterschiede zwischen den Kohorten bei Confoundern, für die nicht adjustiert wurde.

Studie PREAMBLE vs. Studie KarMma

Die Studie PREAMBLE ist eine multizentrische prospektive Kohortenstudie, die seit dem Jahr 2012 Daten über den Versorgungsalltag von Patientinnen und Patienten mit Multiplem Myelom sammelt [11,12]. Die Einschlusskriterien der Studie PREAMBLE beinhalten die Refraktärität auf die letzte Therapielinie und die Behandlung mit einem IMiD, PI oder neuartigen Therapieregimen. Außerdem dürfen die Patientinnen und Patienten nicht in einer klinischen Studie eingeschrieben sein. Um die Behandlungsrealität abbilden zu können, wurden RRMM-Patientinnen und -Patienten in verschiedenen Zentren rekrutiert, dazu gehörten Universitätskliniken, Forschungszentren sowie Arztpraxen, und für 3 Jahre nachverfolgt. Im ersten Jahr wurden die Erhebungen der Patient-Reported Outcomes (PRO) alle 3 Monate, im zweiten und dritten Jahr alle 6 Monate durchgeführt. Da es sich um eine nicht-interventionelle Studie handelt, waren abgesehen von den PRO keine Laboruntersuchungen oder klinischen Untersuchungen vorgegeben. Dateneinträge für die Teilnehmenden waren mindestens alle 3 Monate vorgesehen. Für die Kohortenstudie liegen ein präspezifiziertes Studienprotokoll und ein SAP für die Erhebung und Auswertung der Daten der Kohorte vor [11,12], nicht jedoch für einen Vergleich mit den Ide-Cel-Studien. Daher hat der pU zusätzlich ein Studienprotokoll und einen SAP speziell für die Anforderungen des AMNOG-Verfahrens und die Durchführung der indirekten Vergleiche erstellt (Studie CA089-007), die sich an den Methoden von Studie NDS-MM-003 orientieren [3,5]. Es existiert jeweils kein Studienbericht für die Studie PREAMBLE und den indirekten Vergleich für das Dossier.

Es konnten keine Informationen identifiziert werden, aus welchem Setting (Universitätsklinikum, Forschungszentrum, Arztpraxis) bzw. welchen Ländern die Testpersonen eingeschlossen werden. Auch die Datenlage der insgesamt rekrutierten Population und zum Patientenfluss ist limitiert. Analog zu Studie NDS-MM-003 bildet der pU aus der Population der Studie PREAMBLE eine ERRMM-Kohorte (n = 43), deren Ein- und Ausschlusskriterien, soweit möglich, denen der Ide-Cel-Studien ent-

sprechen. Dieses Vorgehen ist prinzipiell nachvollziehbar, allerdings kann, offensichtlich aufgrund der Datenverfügbarkeit, nur ein Teil der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie KarMMa berücksichtigt werden. Darunter im Wesentlichen „Mindestens 3 vorangegangene Therapielinien“, „Vorthherapie mit IMiD, PI und Anti-CD38-Antikörper“ und „Refraktärität gegenüber der letzten Therapie“. Keine Auswahlkriterien der ERRMM-Kohorte der Studie PREAMBLE waren dagegen z. B. ECOG-PS ≤ 1 , Ausschluss von Personen mit Beteiligung des ZNS am Myelom oder Begleiterkrankungen des ZNS, sowie bestimmte Organfunktionen (z. B. Lungen- oder Nierenfunktion).

Für den indirekten Vergleich ohne Brückenkompator der Studien KarMMa vs PREAMBLE werden nach Angabe des pU insgesamt 11 Confounder berücksichtigt: 4 betreffen den Refraktäritätsstatus, 2 die Vorthérapien (Anzahl und vorausgegangene Stammzelltransplantation), 3 demographische Charakteristika („Alter“, „Ethnische Herkunft“, „Geschlecht“) und 2 krankheitsspezifische Charakteristika („Zeit seit der Diagnose“, „Zytogenetisches Risiko“). Allerdings wird „Zytogenetisches Risiko“ in der Tabelle der Populations-Charakteristika nach Gewichtung für die Confounder nicht gelistet. Aufgrund des hohen Anteils an fehlenden Werten von 80 % wird nicht von einer Berücksichtigung seitens des pU ausgegangen. Somit muss auch für den Vergleich gegen die Kohorte aus der Studie PREAMBLE damit gerechnet werden, dass keine Confounder zum Risikostatus der Patientinnen und Patienten eingehen. Verglichen mit Tabelle 2 konnten auch beim Vergleich mit der Studie PREAMBLE eine Reihe der identifizierten Confounder in den Analysen berücksichtigt werden. Zu den bereits im vorangegangenen Abschnitt zu Studie NDS-MM-003 genannten Beispielen kommen noch „Albumin“, „Thrombozyten“ und „Hämoglobin“ hinzu. Analog zu Studie NDS-MM03 wird auch hier das Vorgehen mit nicht bzw. unvollständig (> 30 %) erhobenen Daten zu den Confoundern in einer der Studien begründet.

Die patientenberichteten Endpunkte (EQ-5D, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20) in der Studie PREAMBLE sind zusätzlich dadurch limitiert, dass die Rücklaufquoten bezogen auf die ERRMM-Kohorte bei maximal 19 % zu einem relevanten Erhebungszeitpunkt lagen. Die Ergebnisse werden nicht weiter berücksichtigt.

Fazit Studien NDS-MM-003 und PREAMBLE

Auf Basis der eingereichten Daten kann nicht auf eine hinreichende Vergleichbarkeit der Populationen geschlossen werden. Es ist davon auszugehen, dass Patientinnen und Patienten der Kontrollstudien sich strukturell von denen im klinischen Studiensetting der Zulassungsstudien unterscheiden. Da die Studien KarMMa und CRB-401 teilweise in denselben Zeiträumen und Studienzentren rekrutieren, die auch an den Real-World-Evidenz (RWE)-Studien teilnehmen, ist ein Selektionsbias nicht auszuschließen. Nicht für den Einschluss in klinischen Studien geeignete Personen werden vermehrt in die RWE-Studien eingeschlossen. Hinzu kommt, dass gerade in den späteren Therapielinien ein relevanter Anteil der Personen mit RRMM bei Eignung in klinische Studien eingeschlossen wird. Seitens Leitlinien bestehen hierfür teilweise explizite Empfehlungen für RRMM-Patientinnen und -Patienten [36,37]. Insgesamt bestehen Zweifel, ob aus den RWE-Studien adäquate Vergleichskohorten gebildet werden können. Die Vorgehensweise zur Identifizierung der Confounder wird prinzipiell als adäquat erachtet. Dennoch verbleiben Unsicherheiten, ob mit dem gewählten Vorgehen in der systematischen Literaturrecherche alle relevanten Confounder identifiziert werden konnten. Die gewichtigste Limitation der indirekten Vergleiche ist jedoch, dass eine Reihe von Confoundern mangels Datenverfügbarkeit nicht in den adjustierten Vergleichen berücksichtigt werden konnten. In Verbindung mit der strukturellen Ungleichheit zwischen Studie KarMMa und den RWE-Kohorten führt dies dazu, dass die

vorgelegten indirekten Vergleiche ohne Brückenkomparator erheblich limitiert sind und nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Studie MM-007 vs. Studie KarMMa – Wirksamkeit

Die Studie MM-007 ist eine offene, randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Pomalidomid plus Bortezomib plus Dexamethason (n = 281) vs. Bortezomib plus Dexamethason (n = 278) [25,26]. Eingeschlossen waren erwachsene Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 18 Jahre mit Multiplem Myelom nach 1 bis 3 Vortherapien (darunter Lenalidomid für mindestens 2 konsekutive Zyklen), die eine Krankheitsprogression während oder nach der letzten Vorbehandlung hatten. Die Testpersonen mussten zudem einen ECOG-PS ≤ 2 aufweisen. Für die indirekten Vergleiche ohne Brückenkomparator liegen keine separaten Dokumente vor (SAP, Protokoll).

Hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien und damit verbunden auch der Strukturgleichheit unterscheiden sich die Ide-Cel-Studien von der Studie MM-007 u. a. darin, dass Patientinnen und Patienten aus Studie MM-007 deutlich weniger vorbehandelt waren: Maximal 3 vorangegangene Therapie-regime im Vergleich zu mindestens 3 vorangegangenen Therapieregimen in den Studien KarMMa und CRB-401. Eine Vortherapie mit einem PI und einem Anti-CD38-Antikörper war keine Voraussetzung für den Einschluss in Studie MM-007, genau wie eine dokumentierte fortschreitende Erkrankung während der Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Dosis einer Bortezomib-haltigen Therapie. Außerdem wurden Personen mit einer vorangegangenen Therapie mit Pomalidomid von der Studie MM-007 ausgeschlossen. Dagegen waren die Patientenpopulationen der Studien CRB-401 und KarMMa deutlich selektierter hinsichtlich Komorbiditäten und Organfunktionen. Lungenfunktionsstörungen und Störungen der Gerinnungsfunktion waren in Studie MM-007 kein Ausschlussgrund genau wie eine Beteiligung des ZNS am Myelom bzw. klinisch relevante Vorerkrankungen am ZNS. Auch die Genesung von Toxizitäten war keine Voraussetzung für die Teilnahme an Studie MM-007 und Personen mit ECOG-PS 2 konnten in Studie MM-007 aufgenommen werden, was jedoch lediglich in 8 Fällen (5,7 %) zutraf.

Das Vorgehen des pU für den Vergleich der Ide-Cel-Studien mit Studie MM-007 weicht leicht von den anderen indirekten Vergleichen ohne Brückenkomparator ab. Auch für Studie MM-007 wird eine RRMM-Kohorte mit den folgenden Einschlusskriterien gebildet: Mindestens 3 Vortherapien erhalten, mindestens 2 aufeinanderfolgende Behandlungszyklen für jedes Therapieregime abgeschlossen und mindestens eine Therapie mit einem IMiD, PI und Anti-CD38-Antikörper, sowie Erhalt von mindestens einer nachfolgenden Myelom-Therapie. Mit der ERRMM-Kohorte werden darüber hinaus Personen selektiert, die auf die letzte Therapie refraktär sind. Da offensichtlich keine ausreichende Anzahl von Personen diese Kriterien zu Baseline der Studie MM-007 erfüllt hat (gemäß Studienbericht waren nur ca. 1 % der Testpersonen zu Baseline mit einem Anti-CD-38-Antikörper vorbehandelt und nur 37 % mit einem PI [25]) wurden auch Personen in die ERRMM-Kohorte eingeschlossen, die die genannten Kriterien erst im Laufe der Nachbeobachtung erfüllten. Denn nach Krankheitsprogression unter der Studienmedikation konnten die Testpersonen der Studie MM-007 in der Nachbeobachtungsphase nachfolgende Myelom-Therapien erhalten, welche dann bei den Selektionskriterien für die Kohorten berücksichtigt werden. Somit konnten die Testpersonen die Behandlung mit einem Anti-CD38-Antikörper entweder bereits als Vortherapie vor der Studienmedikation in MM-007 oder als nachfolgende Myelom-Therapie nach der Studienmedikation erhalten haben, was auf den überwiegenden Teil der Testpersonen zutrifft. 41 Testpersonen (= ERRMM-Kohorte) erfüllten diese Kriterien und wurden für den indirekten Vergleich mit den Ide-Cel-Studien eingeschlossen. Infolge dieses Vorgehens entspricht der Indexzeitpunkt (Baseline) des indirekten Vergleichs bei dem überwiegenden

den Anteil der berücksichtigten Studienteilnehmenden nicht dem Baseline-Zeitpunkt von Studie MM-007, sondern dem Zeitpunkt der Initiierung der Folgetherapien nachdem die Einschlusskriterien für die ERRMM-Kohorte erfüllt waren. Gemäß Angabe des pU konnten in der Folge nur die Confounder „Alter“, „Geschlecht“ und „Anzahl vorangegangener Therapielinien“ für den Indexzeitpunkt berücksichtigt werden, da sich diese aus den Baseline-Charakteristika bestimmen lassen. Im Modell wurde offensichtlich auch noch „Zeit seit der Diagnose“ berücksichtigt.

Das Vorgehen des pU zur Selektion einer Kohorte, deren Ein- und Ausschlusskriterien ähnlich zu den Ide-Cel-Studien ist, ist nachvollziehbar. Ein Abwarten, bis Testpersonen in der Nachbeobachtungsphase die festgelegten Kriterien für einen Einschluss in die Vergleichskohorte erfüllen wird prinzipiell als adäquat angesehen. Es ist jedoch nicht mehr davon auszugehen, dass die zu Baseline erfüllten Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie weiterhin erfüllt sind und das Bias-Risiko steigt. Durch das Selektieren von Testpersonen, die bereits während der Nachbeobachtung in Studie MM-007 mindestens eine (baldige) Progression erlitten haben und daraufhin mindestens eine Folgetherapie erhielten, ist die Berücksichtigung einer Patientenpopulation (hier ERRMM-Kohorte) mit einer schlechten Prognose für den indirekten Vergleich wahrscheinlich. Da zum Zeitpunkt der initiierten Folgetherapie in der Nachbeobachtung keine weitere Erhebung der Patientencharakteristika erfolgte, sind die Daten für einen Vergleich der Populationen von Studie KarMMa und der ERRMM-Kohorte aus Studie MM-007 stark limitiert. Lediglich für „Alter“, „Geschlecht“, „Anzahl vorangegangener Therapielinien“ und „Zeit seit der Diagnose“ liegen Daten vor, anhand derer auch adjustiert wurde. Für alle weiteren identifizierten und relevanten Confounder (siehe oben) konnte weder adjustiert noch ein Abgleich der Patientencharakteristika vorgenommen werden. Hinzu kommt, dass für die ERRMM-Kohorte keine Informationen zu den Zensierungen und den Zensierungsgründen oder Studienabbrüchen vorliegen. Die mediane Nachbeobachtungsdauer beträgt lediglich 4,3 Monate. Insgesamt kann aus den vorliegenden Daten nicht auf eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studie KarMMa mit der ERRMM-Kohorte der Studie MM-007 geschlossen werden und der indirekte Vergleich wird nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Fazit der indirekten Vergleiche zur Wirksamkeit

Für die drei gebildeten ERRMM-Kohorten aus Studie NDS-MM-003, PREAMBLE und MM-007 kann jeweils nicht mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden, dass die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht eine deutlich schlechtere Prognose haben, als die stark selektierte Patientenpopulation aus der pivotalen Studie KarMMa. Erschwert wird die Beurteilung durch die starke Heterogenität der Erkrankung RRMM in Verbindung mit begrenzten Angaben zu den Patientencharakteristika der Kontrollpopulationen. Hauptsächliche Limitation ist, dass mangels Datenverfügbarkeit eine Vielzahl von relevanten Confoundern nicht in die adjustierten Auswertungen eingehen konnten, sodass aufgrund unzureichender Adjustierung weiterhin eine Strukturungleichheit vorliegt. Abhängig vom gewählten Modell liegen die gezeigten Effektschätzer für das Gesamtüberleben in der Studie KarMMa bei einem Hazard Ratio von 0,34–0,49 für den Vergleich mit der Studie NDS-MM-003, bei 0,35–0,67 für den Vergleich mit der Studie PREAMBLE und bei 0,29–0,42 für den Vergleich mit der Studie MM-007 [7]. Die Ergebnisdaten weisen auf keinen Effekt in einer Größenordnung hin, bei der im Sinne eines dramatischen Effekts mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass die beobachteten Unterschiede nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen. Für weitere in der Studie KarMMa erhobenen, patientenberichtete Wirksamkeitsendpunkte liegen keine verwertbaren Daten und Analysen vor, da die Rücklaufquoten in der Kontrollstudie PREAMBLE zu gering sind.

Vergleichende Daten zur Sicherheit

Für die Endpunktkategorie „Sicherheit“ legt der pU Daten „deskriptiver Vergleiche“ der Interventionsstudien KarMMA und CRB-401 mit Studienarmen aus den RCT MM-007 [25,26], MM-003 [16,17] und ELOQUENT-3 [9,10] vor. Dabei handelt es sich um unadjustierte Vergleiche der Inzidenzraten von unerwünschten Ereignissen (UE) ohne Berechnung von Effektschätzern. Dieses Vorgehen wird vom pU damit begründet, dass die Kohortenstudie PREAMBLE aufgrund von unterschiedlichen Erhebungsstandards für UE nicht geeignet sei. Diese Argumentation ist nachvollziehbar. In Studie NDS-MM-003 wurden keine UE erfasst.

Zum Vergleich der Inzidenzen der UE gibt der pU an Kohorten auf Basis patientenindividueller Daten aus den Studien MM-007, MM-003 und ELOQUENT-3 zu identifizieren, die möglichst dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Ide-Cel entsprechen [7]. Die Auswertungen erfolgten mit allen eingeschlossenen Testpersonen der Studien KarMMA und CRB-401. Bei den Systemorganklassen und Preferred Terms wurden nur solche mit einer Differenz von > 15 % in den Inzidenzraten zwischen dem Interventionsarm und der jeweiligen Vergleichskohorte berichtet. Die Ergebnisse zu den UE wurden separat für die einzelnen Therapiearme der Studien dargestellt. Als Selektionskriterium für die Kohorten aus den Therapiearmen der RCT wurde einzig „Erhalt von mindestens drei vorangegangene Therapieregimen“ bestimmt. Auf Basis dieses Vorgehens geht der pU bei den Vergleichskohorten von einer hinreichend ähnliche Patientenpopulation zu den Ide-Cel-Studien aus, die für den deskriptiven Vergleich herangezogen werden können.

Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Aufgrund der unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien sowie Unterschieden in den Baseline-Charakteristika zwischen den Ide-Cel-Studien (KarMMA und CRB-401) und den Kontrollkohorten aus den RCT, kann nicht von einer hinreichenden Strukturgleichheit ausgegangen werden, die eine nicht-adjustierte Auswertung der Daten rechtfertigen würde. Detaillierte Erläuterungen für die einzelnen Studien befinden sich im Anhang. Es ist unklar, warum der pU bei den Vergleichen zur Sicherheit (insbesondere bei der großen Studie MM-003) nicht eine weitere Selektion der Patientenpopulation vornimmt und zusätzliche Ein- und Ausschlusskriterien für die Sicherheitskohorte festlegt, wie z. B. den Ausschluss von Testpersonen mit ECOG-PS 2. Eine Strukturgleichheit der vergleichenden Kohorten besitzt auch bei den Auswertungen zur Sicherheit eine bedeutende Rolle, da bestimmte Patientenpopulationen, wie z. B. ältere Personen oder solche mit einem höheren Krankheitsschweregrad, anfälliger für Toxizitäten sein könnten. Sofern auch Ereignisse der Grunderkrankung mit in die UE-Erhebung einfließen, können auch weitere prognostische Faktoren beim Auftreten von UE eine Rolle spielen. Allgemein werden indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator auf der Grundlage von nicht strukturgleichen Kohorten ohne adäquate Adjustierung über die Berücksichtigung aller relevanten Confounder und ohne die Berechnung von Effektschätzern als nicht adäquat erachtet. Daher werden die Auswertungen nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Zur Nutzenbewertung für Idecabtagen vicleucel herangezogene Studien und Daten

- Herstellerdossier zu Idecabtagen vicleucel [7,8].
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [29].
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP der Studie KarMMA (BB2121-MM-001) [22,23,24] und der Studie CRB-401 (NCT02658929) [18,19,20,21] sowie Auswertungen zum Datenschnitt vom 07.04.2020 von Studie CRB-401 [18].

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Idecabtagen vicleucel basieren auf der pivotalen Zulassungsstudie KarMMa (BB2121-MM-001) und der supportiven Studie CRB-401 (NCT02658929). Die Studien und die Intervention werden in den Tabellen 3–8 charakterisiert.

Studie KarMMa

Tabelle 3: Charakterisierung der Studie KarMMa

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	Bei Studie KarMMa handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische, multi-nationale Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ide-Cel bei Patientinnen und Patienten mit RRMM, mit mindestens 3 vorangegangenen Therapieregimen inklusive eines IMiD, eines PI und einem Anti-CD38-Antikörper. Primäres Zielkriterium der Studie ist die Bewertung der Gesamtansprechrate. Die Studie besteht aus den folgenden Phasen: <u>Vorbehandlung</u> • Screeninguntersuchung (maximal 28 Tage vor Leukapherese). • Leukapherese zur Gewinnung von mononukleären Zellen des peripheren Blutes und Herstellung von Ide-Cel (4–5 Woche vor geplanter Infusion). • Myelom-Brückentherapie zur Kontrolle der Erkrankung falls notwendig. Die letzte Dosis der Myelom-Brückentherapie musste mindestens bis zu 14 Tage vor Beginn der LDC verabreicht werden. Erneute Krankheitsbewertung vor Beginn der LDC bei Testpersonen, die eine Myelom-Brückentherapie erhielten. • Eine weitere Krankheitsabschätzung (Baseline-Evaluation) wurde innerhalb von 72 Stunden vor Beginn der LDC durchgeführt. <u>Behandlung</u> • LDC durch Gabe von Fludrabin und Cyclophosphamid an drei aufeinanderfolgenden Tagen beginnend an Tag -5 vor der Infusion mit dem Prüfpräparat. • An Tag 0 Infusion von Ide-Cel. • Hospitalisierung ab dem Tag der Infusion mit Ide-Cel, Tag 0–14 zur Überwachung und Management des Zytokin-Freisetzungssyndroms und Neurotoxizität. <u>Nachbeobachtung</u> • Follow-up-Phase mit Endpunkterhebung für mindestens 24 Monaten oder bis zur Progression. Für Personen ohne Progression werden Kontrolluntersuchungen bis zu 5 Jahre nach Infusion mit Ide-Cel durchgeführt. Personen mit Progression verbleiben in der Studie und werden ausgewählten Erhebungen bis Monat 24 unterzogen. • Nach Beendigung der Studie werden alle Personen mit Ide-Cel-Infusion zur Teilnahme an der separaten Langzeit-Nachbeobachtungsstudie GC-LTFU-001 angehalten, in der sie weiter bis zu 15 Jahre hinsichtlich Langzeitnebenwirkungen überwacht werden. <u>Erneute Behandlung</u> • Möglich, falls präspezifizierte Kriterien zutreffen und ausreichend Ide-Cel kryokonserviert vorhanden ist; inklusive LDC und Brückentherapie (ohne Wirkstoff-Einschränkungen). • Erneut behandelte Testpersonen werden mindestens 6 Monate nach der zweiten Infusion oder bis zur Progression nachbeobachtet, je nachdem was länger ist. Eingeschlossene Personen ohne Infusion mit Ide-Cel wurden bis 30 Tage ab der letzten Studienprozedur (Leukapherese, LDC, Myelom-Brückentherapie) hinsichtlich Verträglichkeit nachbeobachtet. Zur Bewertung der Daten zum Ansprechen wurde ein IRC eingesetzt.

Charakteris- tikum	Beschreibung
Population	Wesentliche Einschlusskriterien • Personen ≥ 18 Jahre • Dokumentierte Diagnose eines Multiplen Myeloms ◦ ≥ 3 vorherige Myelom-Therapieregime (Anmerkung: Induktion mit oder ohne hämatopoetische SZT und mit oder ohne Erhaltungstherapie wurde als ein Therapieregime angesehen). ◦ ≥ 2 aufeinanderfolgende Behandlungszyklen für jede vorherige Therapie, außer das beste Ansprechen entsprach einer PD. ◦ Vorthherapie mit einem IMiD, einem PI und einem Anti-CD38-Antikörper. ◦ Refraktär auf das letzte Therapieregime. Refraktärität ist definiert als dokumentierte PD während der Therapie oder innerhalb von 60 Tagen (gemessen ab letzter Dosis) nach Abschluss der letzten Myelom-Therapie vor Studieneintritt. • ECOG-PS 0 oder 1. • Messbare Erkrankung, mit mindestens einem der folgenden Kriterien: ◦ Serum-M-Protein $\geq 1,0$ g/dl; ◦ Urin-M-Protein ≥ 200 mg/24 h; ◦ Bestimmung FLC im Serum: FLC-Gehalt ≥ 10 mg/dl (100 mg/l), sofern das Serum-FLC-Verhältnis abnormal war. • Genesung auf Grad 1 oder den Ausgangswert jeglicher nicht hämatologischer Toxizitäten aufgrund vorheriger Behandlungen, unter Ausschluss von Alopezie und Grad-2-Neuropathie. Wesentliche Ausschlusskriterien • Personen mit Beteiligung des ZNS am Myelom. • Eine Vorgeschichte oder ein Vorliegen klinisch relevanter Erkrankungen des ZNS wie Epilepsie, Krampfanfall, Parese, Aphasie, Schlaganfall, Subarachnoidalblutung oder andere ZNS-Blutungen, schwere Gehirnverletzungen, Demenz, Parkinson, Erkrankungen des Kleinhirns, organisches Hirnsyndrom oder Psychose. (Anmerkung: Dieses Kriterium galt nicht für Personen, die eine Wiederbehandlung mit Ide-Cel bekamen, außer eine Grad-4-Neurotoxizität wurde nach der vorherigen Behandlung mit Ide-Cel beobachtet.) • Personen mit aktiver oder früherer Plasmazell-Leukämie, Waldenströms Makroglobulinämie, POEMS-Syndrom (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrino- pathie, monoklonales Protein und Hautveränderungen) oder klinisch signifikanter Amyloidose. • Personen mit solitärem Plasmozytom oder nicht-sekretorischem Myelom ohne einen weiteren Nachweis einer messbaren Erkrankung. • Unzureichende Leberfunktion, definiert durch AST und/oder ALT $> 2,5 \times$ ULN und Gesamtbilirubin $> 1,5 \times$ ULN (es sei denn, aufgrund des Gilbert-Syndroms und eines direkten Bilirubinwertes von $\leq 1,5 \times$ ULN). • Unzureichende Nierenfunktion definiert durch Kreatinin-Clearance ≤ 45 ml/min unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel. • INR oder eine partielle Thromboplastinzeit $> 1,5 \times$ ULN, oder Vorgeschichte von Blutungen $\geq$ Grad 2 innerhalb von 30 Tagen, oder Patientin/Patient benötigte eine kontinuierliche Behandlung mit chronischer, therapeutischer Dosierung von Anti-koagulantien (z. B. Warfarin, niedrigmolekulares Heparin oder Faktor-Xa-Inhibitoren). • Unzureichende Knochenmarkfunktion, definiert durch ANC < 1.000 Zellen/mm³ bei fehlender Unterstützung durch Wachstumsfaktoren (Filgrastim innerhalb von 7 Tagen oder Pegfilgrastim innerhalb von 14 Tagen nach Screening) und Thrombozytenzahl < 50.000 mm³ ohne Unterstützung von Transfusion (Transfusion von Thrombozyten innerhalb von 7 Tagen nach Screening). • Echokardiogramm oder Multigated Acquisition mit linksventrikulärer Auswurfraction < 45 %. • Unzureichende Lungenfunktion, definiert als Sauerstoffsättigung < 92 % bei Raumluft.

Charakteris- tikum	Beschreibung
	• Laufende Behandlung mit chronischen Immunsuppressiva (z. B. Cyclosporin oder systemischen Steroide jeglicher Dosis). Intermittierende topische, inhalative oder intranasale Kortikosteroide waren erlaubt. • Eine vorangegangene allogene hämatopoetische SZT oder eine Behandlung mit jeglicher Gentherapie-basierten Krebstherapie oder einer experimentellen Zelltherapie gegen Krebs, oder einer gegen BCMA-gerichteten Therapie. • Nachweis einer HIV-Infektion. • Seropositiv für und mit Nachweis einer aktiven Virusinfektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV). Personen - o mit negativem Hepatitis B-Oberflächenantigen (HBsAg) und negativem HBV-DNA-Nachweis waren teilnahmeberechtigt; - o mit Hepatitis B, die eine antivirale Therapie erhielten und für die über 6 Monate keine virale DNA nachgewiesen werden konnte, waren teilnahmeberechtigt; - o die aufgrund eines HBV-Impfstoffs seropositiv waren, waren teilnahmeberechtigt; - o mit bekannter HBV-Infektion sollten keine nachweisbare HBV-Viruslast haben und weiterhin eine antivirale Therapie erhalten haben, um eine HBV-Reaktivierung zu verhindern. • Seropositiv für und mit aktiver Virusinfektion mit einem Hepatitis-C-Virus (HCV). • Vorgeschichte von Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV oder schwerer nicht-ischämischer Kardiomyopathie, instabiler oder schlecht kontrollierte Angina pectoris, Myokardinfarkt oder ventrikulärer Arrhythmie innerhalb der letzten 6 Monate vor Behandlungsbeginn. • Testpersonen 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. Ausgenommen davon sind erfolgreich behandelte, nicht metastasierte Basalzell- oder Plattenepithelkarzinome, In-situ-Karzinome der Zervix und der Brust oder ein zufälliger histologischer Befund von Prostatakrebs (T1a oder T1b nach TNM) oder Prostatakrebs, der kurativ ist. • Bekannte Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil von Ide-Cel, Cyclophosphamid, Fludarabin oder Tocilizumab. • Vorliegen einer Krankheit, Laboranomalie oder psychiatrischen Erkrankung, die die Teilnahme an der Studie verhindert hätte. • Jegliche Vorbedingung, einschließlich des Vorhandenseins von Laboranomalien, welche die Patientin / den Patienten bei einer Studienteilnahme einem nicht-akzeptablen Risiko ausgesetzt hätte (d. h. unkontrollierte Pilz-, Bakterien-, Virus- oder andere Infektionen).
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	Gescreent gesamt: N = 158³⁾ Eingeschlossen (Erhalt der Leukapherese): N = 140 Mit Ide-Cel behandelt: N = 128 • 150 x 10⁶ CAR-positive T-Zellen: N = 4 • 300 x 10⁶ CAR-positive T-Zellen: N = 70 • 450 x 10⁶ CAR-positive T-Zellen: N = 54 • Erneut mit Ide-Cel behandelt: N = 31
Ort und Zeitraum der Durchführung	20 Studienzentren in Nordamerika (USA, Kanada) und Europa (Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien). Erste Visite erste Testperson: 13.12.2017 Erste Testperson erste Infusion mit Ide-Cel: 05.02.2018 Letzte Testperson erste Infusion mit Ide-Cel: 20.12.2018 Der primäre Datenschnitt war geplant, wenn alle Testpersonen mindestens 10 Monate nachbeobachtet wurden. Eine aktualisierte Analyse erfolgt 24 Monate nachdem die letzte Testperson die Prüfmedikation erhalten hat. Laufende Studie. Voraussichtlicher Studienabschluss gemäß pU: November 2024.

Charakteristikum	Beschreibung
	• Primärer Datenschnitt: 16.10.2019 (10 Monate nach erster Infusion der letzten Testperson mit Ide-Cel) • Sekundärer Datenschnitt: 14.01.2020 • Tertiärer Datenschnitt: 07.04.2020 • Vierter Datenschnitt: 21.12.2020 (24 Monate nach erster Infusion der letzten Testperson mit Ide-Cel)
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	Primärer Endpunkt Gesamtansprechrate (mindestens Erreichen eines partiellen Ansprechens). Sekundäre Endpunkte • Komplettes Ansprechen (wichtiger sekundärer Wirksamkeitsendpunkt) • Zeit bis zum Ansprechen • Dauer des Ansprechens • Progressionsfreies Überleben • Zeit bis zur Progression • Gesamtüberleben • MRD (mittels Next Generation Sequencing) • Pharmakokinetik • Immunogenität • EORTC QLQ-C30 • EORTC QLQ-MY20 • EQ-5D-5L • Sicherheit (UE, Zytokin-Freisetzungssyndrom, Neurotoxizität, Infektionen, Laborparameter und Mini Mental Status Examination) Explorative Endpunkte • Biomarker • Erfahrung der Patientinnen/Patienten mit Ide-Cel (Patienteninterviews) • Hospitalisierung • MRD (anhand Durchflusszytometrie, EuroFlow) • Progressionsfreies Überleben der nachfolgenden Therapie (gemäß SAP) • Zeit bis zur Progression der vorangegangenen Therapie (gemäß SAP) • Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie (gemäß SAP)
Subgruppenanalysen	Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, falls eine ausreichende Anzahl an Testpersonen in der jeweiligen Subgruppe eingeschlossen war, um die Ergebnisse sinnvoll interpretieren zu können. Für die Endpunkte „Gesamtansprechrate“, „Komplettes Ansprechen“, „Dauer des Ansprechens“ und „Unerwünschte Ereignisse“ waren folgende Subgruppenanalysen gemäß SAP geplant (weitere Subgruppenanalysen falls sinnvoll): • Altersgruppe 1 (< 65, ≥ 65 Jahre) • Altersgruppe 2 (< 65, 65 bis 69, ≥ 70 Jahre)¹⁾ • Geschlecht (männlich, weiblich) • Ethnische Herkunft (weiß, asiatisch, schwarz oder afroamerikanisch) • Ethnie (hispanisch o. lateinamerikanisch, nicht hispanisch o. lateinamerikanisch) • Ide-Cel-Zieldosierungen (150, 300 und 450 x 10⁶ CAR-positive T-Zellen)²⁾ • Refraktärität auf Anti-CD38-Antikörper (Daratumumab, Isatuximab oder MOR202; ja, nein) • Doppel-refraktär (Refraktärität auf IMiD und PI (ja, nein))¹⁾ • Revidiertes ISS-Stadium zu Baseline (I oder II, III)¹⁾ • BCMA-Expression des Tumors (< 50, ≥ 50 % BCMA+) • Tumorbelastrung zu Baseline (< 50, ≥ 50 % Plasmazellen im Knochenmark) • Myelom-Brückentherapie (ja, nein) • Vorliegen eines extramedullären Plasmozytoms (ja, nein)¹⁾ • Anzahl der vorausgegangenen Myelom-Therapien pro Jahr (≤ 1, > 1)

- ¹⁾ Keine Subgruppe bei UE.
- ²⁾ Eine Subgruppenanalyse nach Zieldosis wurde auch für das Gesamtüberleben durchgeführt.
- ³⁾ Bei allen nicht eingeschlossenen Testpersonen handelt es sich um Screening-Fehler.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; AST: Aspartat-Aminotransferase; BCMA: B-Zell-Reifungsantigen; 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 20; EQ-5D-5L: European Quality of Life – 5 Dimensions; FLC: Freie Leichtketten; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IMiD: Immunmodulator; INR: International Normalized Ratio; IRC: Independent Response Committee; ISS: International Staging System; LDC: Konditionierende Chemotherapie; MRD: Minimale Resterkrankung; PD: Krankheitsprogression; PI: Proteasominhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMM: rezidiertes und/oder refraktäres Multiples Myelom; SAP: Statistischer Analysplan; SZT: Stammzelltransplantation; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obergrenze des Normalbereichs; ZNS: Zentralnervensystem.

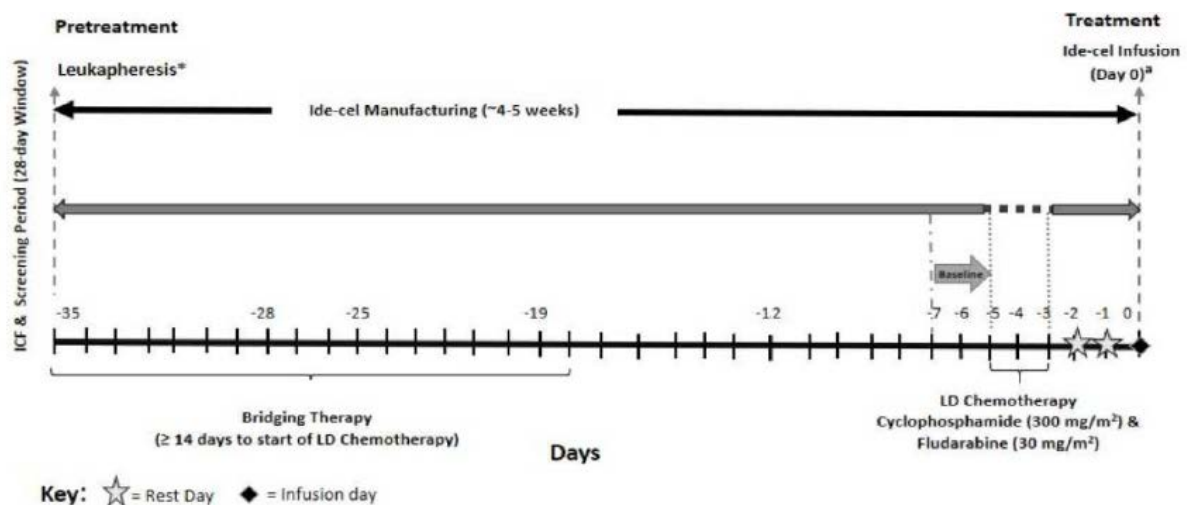


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs vor Infusion mit Ide-Cel der Studie KarMMA; Abbildung aus Modul 4

Protokolländerungen

Es wurden 4 Änderungen des Originalprotokolls vom 25.08.2017 vorgenommen. Die Protokoll-Amendments 2.0–4.0 erfolgten nach Einschluss der ersten Testperson und die wesentlichen Änderungen sind in Tabelle 4 dargestellt. Wie viele Testpersonen zum jeweiligen Zeitpunkt bereits in die Studie eingeschlossen waren, ist nicht beschrieben. Zum Zeitpunkt des letzten Amendments hatten jedoch bereits alle Testpersonen der Studie KarMMA die initiale Infusion mit Ide-Cel erhalten.

Tabelle 4: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie KarMMA

Amendment-Version	Wesentliche Änderungen
Protokoll-Amendment 2.0 (vom 14.06.2018)	• Erweiterung der Zieldosis von 300×10^6 auf 450×10^6 CAR-positive T-Zellen infolge erster Erkenntnisse aus Studie CRB-401. • Erhöhung der Fallzahl auf 140 Testpersonen, um die statistische Power über alle Zieldosierungen (150, 300 und 450×10^6 CAR+ T-Zellen) zu erhöhen. • Die im Protokoll definierte Schwelle für eine Überdosis wurde von > 10 auf > 20 % erhöht.
Protokoll-Amendment 3.0 (vom 28.09.2018)	Aufgrund eines Todesfalls wurden folgende zusätzliche Sicherheitskriterien definiert, die am Tag der Infusion mit Ide-Cel überprüft werden mussten: • Verdacht auf oder aktive systemische Infektion. • Auftreten von Fieber $\geq 38^\circ\text{C}$, nicht mit der Grunderkrankung im Zusammenhang stehend. • Erfordernis von zusätzlichem Sauerstoff, für eine Sättigung über 91 %. • Herzrhythmusstörungen, nicht durch medizinische Behandlung zu kontrollieren. • Hypotonie, die eine vasopressorische Unterstützung erfordert. • Neuauftreten oder Verschlimmerung einer anderen nicht-hämatologischen Organfunktionsstörung $\geq$ Grad 3. • Einnahme einer verbotenen Begleitmedikation.
Protokoll-Amendment 4.0 (vom 18.07.2019)	• Die Bewertung der Zytokininduktion im Blut der Probanden als sekundärer Endpunkt wurde gestrichen und der Parameter Zytokine wurde aus den wichtigen Sicherheitsprüfungen entfernt. • Ergänzung einer Tumobiopsie zur Erfassung sekundärer Malignitäten.

Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention Studie KarMMA

Intervention
<u>Vorbehandlung</u> • Leukapherese zur Gewinnung von mononukleären Zellen des peripheren Blutes und patienten-individuelle Herstellung von Ide-Cel. • Falls erforderlich: Myelom-Brückentherapie zur Kontrolle der Erkrankung während der Herstellung von Ide-Cel, die die folgenden Therapien umfassen konnte: Kortikosteroide, Alkylantien, IMiD, PI und/oder Anti-CD38-Antikörper als Monotherapie oder in Kombination. Die letzte Dosis der Myelom-Brückentherapie musste bis mindestens 14 Tage vor Beginn der LDC verabreicht werden. Experimentelle Wirkstoffe und Myelom-Therapien, welche die Testpersonen zuvor noch nicht erhalten hatten, durften nicht als Myelom-Brückentherapie eingesetzt werden. <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. • Infusion von Ide-Cel autologen CAR-positiven T-Zellen in einem Dosisbereich von 150 bis 540×10^6 CAR-positive T-Zellen (Tag 0) (Die maximale Dosis von 540×10^6 CAR-positive T-Zellen ist definiert

Intervention

als Dosisobergrenze von 450×10^6 CAR-positive T-Zellen zuzüglich einer Erhöhung um 20 %). Zieldosierungen waren 150 und 300×10^6 CAR-positive T-Zellen. Nach Protokoll-Amendment 2.0 erhielten neu eingeschlossene Patientinnen und Patienten eine Zieldosierung von 450×10^6 CAR-positive T-Zellen.

Eine Wiederbehandlung mit Ide-Cel inklusive LDC, mit oder ohne Myelom-Brückentherapie, war unter folgenden Voraussetzungen nach einer Progression erlaubt:

- Mindestens 8 Wochen seit der ersten Infusion.
- Stabile Erkrankung oder besser als bestes Ansprechen auf die erste Infusion, basierend auf IMWG-Kriterien [33].
- Nachweis einer Krankheitsprogression gemäß IMWG-Kriterien.
- Kein Grad-4-Zytokin-Freisetzungssyndrom oder -Neurotoxizität bei vorheriger Ide-Cel-Behandlung.
- Einschlusskriterien für die Aufnahme in die Studie sind weiterhin erfüllt (ausgenommen bekannte ZNS-Beteiligung durch Myelom, unzureichende Knochenmarkfunktion und Erhalt einer Gentherapie).
- Die Kriterien für den Beginn einer LDC müssen erfüllt sein.
- Probanden mit fortgeschrittenem Myelom im ZNS, das eine Ganzhirn- oder eine gerichtete zerebrale Strahlentherapie erfordert (ausgenommen palliative fokale, minimal penetrierende Strahlentherapie von Kopfhaut- oder Schädelläsionen), sollten erst im Abstand von mindestens 8 Wochen von der Strahlentherapie eine erneute Infusion mit Ide-Cel erhalten.

Alle Begleitmedikationen werden von der LDC bis 6 Monate nach letzter Infusion mit Ide-Cel erfasst. Nach Monat 6 werden nur solche Begleitmedikationen erfasst, die mit definierten UE assoziiert sind.

Nicht erlaubte Begleitmedikation

- Systemische Steroide: Dexamethason, Prednison oder andere Kortikosteroide (ausgenommen zur Behandlung von Zytokin-Freisetzungssyndrom oder Neurotoxizitäten).
- Prämedikation mit Steroiden vor Infusion mit Ide-Cel. Einsatz topischer Steroide, inhaliert oder intranasal.
- Systemische Myelom-Therapien innerhalb von 14 Tagen vor Leukapherese und vor LDC.
- Jegliche experimentellen Präparate zur Behandlung des Multiplen Myeloms zwischen der Leukapherese bis zum dokumentierten Progress.
- Jegliche begleitende Chemotherapie, Immuntherapie, biologische, experimentelle oder hormonelle Therapie nach Infusion mit Ide-Cel bis zum dokumentierten Progress. Ausgenommen palliative Radiotherapie zur Behandlung von symptomatischen Knochen- oder Bindegewebläsionen.

Erlaubte Begleitmedikation

- Myelom-Brückentherapie, falls erforderlich.
- LDC (siehe oben).
- Tocilizumab zu Behandlung von Toxizitäten wie Zytokin-Freisetzungssyndrom in einer präferierten Dosis von 8 mg/kg.
- Immunglobulin i. v., um IgG-Level über 400 mg/dl zu halten.
- Antivirale Therapie für Personen mit positive Hepatitis B-Oberflächen-Antigen, HBCAB und oder messbarer Viruslast.
- Pneumocystis-Prophylaxe für Testpersonen mit einer CD4-Zellzahl $< 200 \mu\text{l}$.
- Behandlung von Neutropenien mit Myeloid Wachstumsfaktoren.
- Antibiotika zum Fiebermanagement bei Neutropenien.
- Transfusionsunterstützung und Leukozyten-Filter.
- Levetiracetam oder ähnliches im Fall von Anfällen in der Vergangenheit.
- Behandlung mit Bisphosphonaten als Prophylaxe oder Behandlung für myeloische Knochenkrankheit.

Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IMiD: Immunmodulator; IMWG: International Myeloma Working Group; LDC: Konditionierende Chemotherapie; PI: Proteasominhibitor; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentralnervensystem.

Studie CRB-401*Tabelle 6: Charakterisierung der Studie CRB-401*

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	Bei Studie CRB-401 handelt es sich um eine zweiteilige, nicht randomisierte, offene, multi-zentrische Phase-I-Studie bei Patientinnen und Patienten mit RRMM. Die Studie bestand aus einer Dosisescalationphase (Teil A) und einer Dosisexpansionsphase (Teil B). Primäre Zielkriterien waren die Bestimmung der maximal tolerierten Dosis von Ide-Cel (Teil A) und die Bestätigung der Sicherheit der bestimmten Dosis (Teil B). <u>Vorbehandlung</u> • BCMA-Pre-Screening (nicht erforderlich für Kohorte 3) und Screeninguntersuchung für die Studienaufnahme (innerhalb von 28 Tagen vor Leukapherese). • Leukapherese zur Gewinnung von mononukleären Zellen des peripheren Bluts und patientenindividuelle Herstellung von Ide-Cel (4–5 Wochen vor geplanter Infusion). • Baseline-Erhebungen (zwischen Leukapherese und LDC). • Falls nötig, konnte nach Entscheidung des Prüfpersonals eine Myelom-Brückentherapie zur Krankheitskontrolle durchgeführt werden (bis 14 Tage vor LDC)¹⁾. <u>Behandlung</u> • LDC durch Gabe von Fludrabin und Cyclophosphamid an drei aufeinanderfolgenden Tagen beginnend an Tag -5 vor der Infusion mit dem Prüfpräparat. • An Tag 0 Verabreichung von Ide-Cel. • Hospitalisierung ab dem Tag der Infusion mit Ide-Cel, Tag 0–14 zur Überwachung und Management des Zytokin-Freisetzungssyndroms und Neurotoxizität. <u>Nachbeobachtung</u> • Nachbeobachtung für maximal 60 Monate oder bis zur Krankheitsprogression, je nachdem was früher eintritt. Mit Amendment 5.0 vom 09.05.2018 wurde bestimmt, dass Testpersonen bei Progression mindestens 6 Monate nachbeobachtet werden sollten. • Nach Beendigung der Studie werden alle Personen mit Ide-Cel-Infusion zur Teilnahme an einer separaten Langzeit-Beobachtungsstudie angehalten, in der sie weiter bis zu 15 Jahre überwacht werden.²⁾ <u>Erneute Behandlung</u> Eine erneute Behandlung mit Ide-Cel war nach Progression erlaubt, falls die präspezifizierten Kriterien hierfür erfüllt waren, inklusive LDC und Brückentherapie (ohne Wirkstoff-Einschränkungen).
Population	Wesentliche Einschlusskriterien • Personen ≥ 18 Jahre. • Diagnose eines RRMM einschließlich folgender Vortherapien³⁾: - o Teil A: $\geq$ drei verschiedene vorausgegangene Therapielinien einschließlich eines PI (z. B. Bortezomib oder Carfilzomib) und eines IMiD (z. B. Lenalidomid oder Pomalidomid) oder doppel-refraktär auf die Behandlung mit einem PI und IMiD, definiert als PD während der Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach der Behandlung mit diesen Therapieregimen. - o Teil B: Erhalt eines PI (z. B. Bortezomib oder Carfilzomib), eines IMiD (z. B. Lenalidomid oder Pomalidomid) und Daratumumab sowie refraktär auf die letzte Behandlung. • ECOG-PS 0 oder 1. • Messbare Erkrankung, mit mindestens einem der folgenden Kriterien: - o Serum-M-Protein $\geq 0,5$ g/dl; - o Urin-M-Protein ≥ 200 mg/24 h, - o Bestimmung FLC im Serum: FLC-Gehalt ≥ 10 mg/dl (100 mg/l), sofern das Serum-FLC-Verhältnis abnormal war.

Charakteris- tikum	Beschreibung
	• Genesung auf Grad 1 oder den Ausgangswert jeglicher nicht hämatologischer Toxizitäten aufgrund vorheriger Behandlungen, unter Ausschluss von Alopezie und Grad-2-Neuropathie. • Für Teil A: Nachweis von BCMA-Expression auf der Zellmembran. Wesentliche Ausschlusskriterien • Folgende vorangegangene Therapien innerhalb eines bestimmten Zeitraums: - o Jede vorangegangene systemische Myelom-Therapie innerhalb von 14 Tagen vor der gemäß dem Protokoll geforderten geplanten Leukapherese. - o Therapie mit einem zelltherapeutischen Prüfpräparat innerhalb von 8 Wochen vor Beginn der LDC (Kriterium gilt nicht für Personen, die sich einer Wiederbehandlung von Ide-Cel unterzogen). • Eine Vorgeschichte oder ein Vorliegen klinisch relevanter Erkrankungen des ZNS, wie Epilepsie, Krampfanfall, Parese, Aphasie, Schlaganfall, Subarachnoidalblutung oder andere ZNS-Blutungen, schwere Hirnblutung oder -verletzungen, Demenz, Parkinson, Erkrankungen des Kleinhirns, organisches Hirnsyndrom oder Psychose (Anmerkung: Dieses Kriterium galt nicht für Personen, die eine Wiederbehandlung mit Ide-Cel bekamen, außer eine Grad-4-Neurotoxizität wurde nach der vorherigen Behandlung mit Ide-Cel beobachtet) • Unzureichende Leberfunktion, definiert durch AST und/oder ALT $> 2,5 \times \text{ULN}$ und ein direktes Bilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$. • Unzureichende Nierenfunktion definiert durch Kreatinin-Clearance $\leq 45 \text{ ml/min}$ unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel. • INR oder partielle Thromboplastinzeit $> 1,5 \times \text{ULN}$. • Unzureichende Knochenmarkfunktion, definiert durch ANC $< 1.000 \text{ Zellen/mm}^3$ bei fehlender Unterstützung durch Wachstumsfaktoren (Filgrastim innerhalb von 7 Tagen oder Pegfilgrastim innerhalb von 14 Tagen nach dem Screening) und Thrombozytenzahl $< 50.000 \text{ mm}^3$ ohne Unterstützung von Transfusion (Transfusion von Thrombozyten innerhalb von 7 Tagen nach dem Screening). • Linksventrikuläre Auswurfraction $< 50 \%$. • Laufende Behandlung mit chronischen Immunsuppressiva (z. B. Cyclosporin oder systemische Steroide jeglicher Dosis). Intermittierende topische, inhalative oder intranasale Kortikosteroide waren erlaubt. • Aktive Infektion innerhalb von 72 Stunden vor Leukapherese oder LDC. Wenn keine Anzeichen einer aktiven Infektion vorlagen, konnten Personen mit laufender Behandlung durch Antibiotika, Antimykotika oder Virostatika an der Studie teilnehmen. • Therapeutische Vorgeschichte einer allogenen Knochenmarktransplantation oder eine Gentherapie-basierte Krebstherapie. • Nachweis einer HIV-Infektion. • Vorgeschichte von Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV oder schwerer nicht-ischämischer Kardiomyopathie, instabiler oder schlecht kontrollierte Angina pectoris, Myokardinfarkt oder ventrikulärer Arrhythmie, welche innerhalb des letzten 6 Monate eine therapeutische Behandlung erforderte. • Sekundäre Malignitäten zusätzlich zum Myelom, wenn die zweite Malignität eine Therapie in den letzten 3 Jahren erforderte oder sich nicht in kompletter Remission befand (Ausnahme: Erfolgreich behandelte nicht-metastatische Basalzell- oder Plattenepithelkarzinome der Haut oder Prostatakrebs, der keine Therapie erforderte). • Venöses thromboembolisches Ereignis, welches eine Antikoagulation erforderte und sofern eines der folgenden Kriterien zutrifft: a) Notwendigkeit einer laufenden therapeutischen Antikoagulation; b) Blutung Grad 2, 3 oder 4 in den letzten 30 Tagen; c) fortlaufende Symptome von venösen thromboembolischen Ereignissen. • Plasmazell-Leukämie oder klinische signifikante Amyloidose.

Charakteristikum	Beschreibung
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	Gescreent: N = 114⁴⁾ In Studie aufgenommen und Leukapherese durchgeführt: N = 67 Mit Ide-Cel behandelt: N = 62 Teil A (Dosisescalation): Eingeschlossen: N = 24 Behandlung mit Ide-Cel: N = 21 • 50 x 10⁶: N = 3 • 150 x 10⁶: N = 6 • 450 x 10⁶: N = 9 • 800 x 10⁶: N = 3 Teil B (Dosisexpansion): Eingeschlossen: N = 43 Behandlung mit Ide-Cel: 41 • Kohorte 1 - o 150 x 10⁶: N = 3 - o 450 x 10⁶: N = 10 • Kohorte 2 - o 150 x 10⁶: N = 10 • Kohorte 3 - o 450 x 10⁶: N = 19 Erneute Behandlung mit Ide-Cel: N = 18
Ort und Zeitraum der Durchführung	Die Studie wurde an 9 Zentren in den USA durchgeführt. Erste Visite erste Testperson: 22.12.2015 Erste Testperson erste Infusion mit Ide-Cel: 16.02.2016 Letzte Testperson erste Infusion mit Ide-Cel: 07.01.2019 Datenschnitt für den Studienbericht (primäre Analyse): 22.07.2019 Datenschnitt vom 14.01.2020 Datenschnitt vom 07.04.2020 Laufende Studie; geplantes Studienende: 31.12.2022
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	Primärer Endpunkt Inzidenz UE und Laborparameter, Dosis-limitierende Toxizität. Sekundäre Endpunkte • Ansprechen, darunter - o Gesamtansprechrate - o Komplettes Ansprechen - o Sehr gutes partielles Ansprechen - o Partielles Ansprechen Explorative Endpunkte • Gesamtüberleben • PFS • Nachweis und Bestimmung von Ide-Cel in Blut, Knochenmark und Tumorgewebe. • Nachweis und Quantifizierung von zirkulierendem löslichem BCMA im zeitlichen Verlauf. • Bewertung der Expression von BCMA auf Plasma- und Tumorzellen im zeitlichen Verlauf. • Bestimmung und Quantifizierung von Plasmazellen in Blut, Knochenmark und/oder Tumorgewebe im zeitlichen Verlauf. • Nachweis von T-Zell-Gedächtnis, -Aktivierung und -Erschöpfung in Blut, Knochenmark und/oder Tumorgewebe im zeitlichen Verlauf. • Bestimmung der Tumorempfindlichkeit und/oder -resistenz gegenüber Ide-Cel.

Charakteris- tikum	Beschreibung
	• Messung ausgewählter Zytokine und Chemokine im Blut (Interferon-Gamma, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF-alpha, IL-1beta, MCP-1, Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor). • Messung der Serum- und Urin-Immunglobulinspiegel, Immunglobulin A, Immunglobulin M sowie Lambda-FLC. • Bestimmung der MRD. • Bestimmung der Anti-CAR-Antikörper. • Bestimmung der Baseline-ICH-BCMA-Expression. • Genetische Expression.
Subgruppen- analysen	Prä-spezifizierte Subgruppenanalysen gemäß SAP: • Alter (< 65, ≥ 65 Jahre)⁵⁾ • Geschlecht (männlich, weiblich)⁵⁾ • Ethnie (europäisch, nicht-europäisch)⁵⁾ • Anzahl vorheriger Therapieregime (≤ 6, > 6) • Refraktärität auf Anti-CD38-Antikörper (ja, nein)⁵⁾ • Hochrisiko-Zytogenetik (t[4:14], t[14:16] oder del17p) (ja, nein) • Revidiertes ISS-Stadium bei Baseline (I, II, III) • Baseline BCMA-Tumorexpression (gering, hoch)⁵⁾ • Myelom-Brückentherapie (ja, nein)⁵⁾ • Tumorbelastung zu Baseline (≥ 50, < 50 % Plasmazellen im Knochenmark) Weitere Subgruppenanalysen im Studienbericht: • Altersgruppe 2 (< 65, 65 bis 69, ≥ 70 Jahre) • Doppelrefraktär auf IMiD und PI (ja, nein) • Vorliegen eines extramedullären Plasmozytoms (ja, nein) Subgruppenanalysen für PFS: • Myelom-Brückentherapie (ja, nein) • Anzahl der vorangegangenen Myelom-Therapien pro Jahr (≤ 1, >1)

¹⁾ Neu(artig)e Therapien konnten in Kohorte 3 nicht als Myelom-Brückentherapie verwendet werden nach Protokoll-Amendment 7.

²⁾ Zu Beginn in Studie LTF-305 und im weiteren Studienverlauf Studie GC-LTFU-001, da beide Studien zusammengelegt wurden.

³⁾ Mit Protokoll-Amendment 3.0 wurden die vorherigen Therapien für Teil A und Teil B dahingehend unterschieden, dass Teil B Personen einschloss, die zuvor Daratumumab (Anti-CD38-Antikörper) erhalten haben.

⁴⁾ Davon Screening-Fehler (n = 43), verstorben (n = 1) und anderer Grund (n = 1).

⁵⁾ Subgruppenanalysen für UE, SUE, UE CTCAE-Grad 3 oder 4, UESI.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; AST: Aspartat-Aminotransferase; BCMA: B-Zell-Reifungsantigen; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FLC: Freie Leichtketten; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IL: Interleukin; IMiD: Immunmodulator; ISS: International Staging System; LDC: Konditionierende Chemotherapie; MRD: Minimale Resterkrankung; PD: Krankheitsprogression; PI: Proteasominhibitor; RRMM: rezidiertes und/oder refraktäres Multiples Myelom; SAP: Statistischer Analysplan; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; ULN: Obergrenze des Normalbereichs; ZNS: Zentralnervensystem.

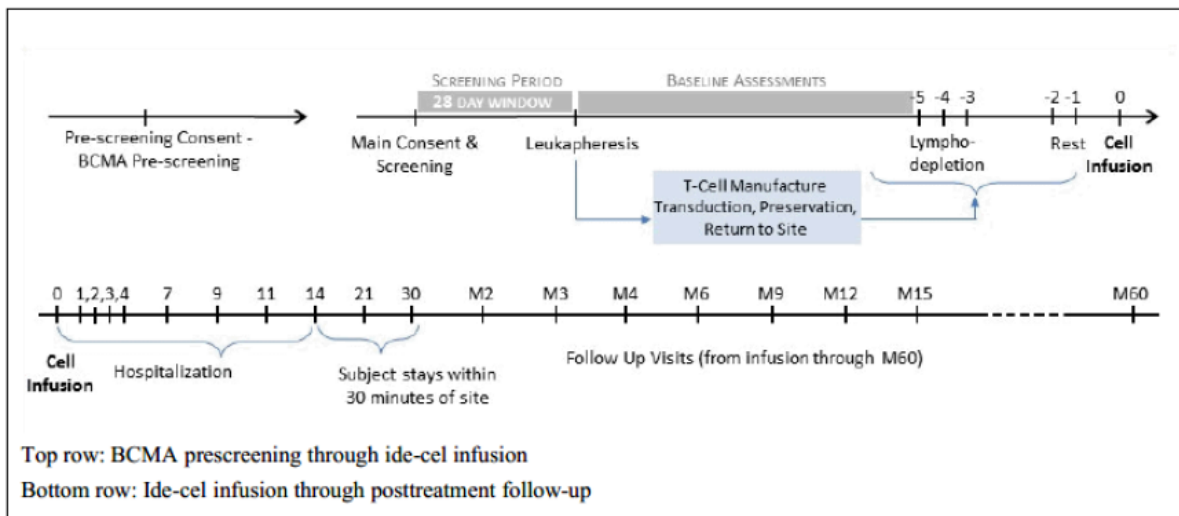


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie CRB-401

Protokolländerungen

Es wurden 8 Änderungen des Originalprotokolls vom 28.08.2015 vorgenommen; davon erfolgten 6 nach Einschluss der ersten Testperson in die Studie. Die Anzahl der zum jeweiligen Protokoll-Amendment bereits eingeschlossenen Testpersonen ist nicht beschrieben.

Tabelle 7: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie CRB-401

Amendment Version	Wesentliche Änderungen
Protokoll-Version 2.0 (vom 19.07.2016)	- Klarstellung, dass das Safety Review Committee sich in Teil A für den Einsatz der empfohlenen Phase-II-Dosis basierend auf niedriger und hoher Tumorlast entscheiden kann. - Spezifizierung, dass Teil B der Studie 10 Testpersonen mit einer BCMA-Expression über $\geq 50\%$ und 10 mit einer BCMA-Expression $< 50\%$ erhalten sollten. - Klarstellung, dass alle mit Ide-Cel infundierten Personen die Möglichkeit erhalten an der Langzeit-Follow-up-Studie teilzunehmen. - Aufnahme von „Neurologischen Toxizitäten“ als UESI.
Protokoll-Version 3.0 (vom 03.03.2017)	Überarbeitung der Einschlusskriterien, hinsichtlich vorangegangener Therapie-regimen, sodass in Teil B Testpersonen mit erhaltener Daratumumab-Vortherapie eingeschlossen werden.
Protokoll-Version 4.0 (vom 27.09.2017)	- Verlängerung der Nachbeobachtungsphase von 24 auf 60 Monate, um die neuen Anforderungen zu Wiederbehandlung umzusetzen. - Klarstellung der UE die nach Monat 24 erhoben werden.
Protokoll-Version 4.1 (vom 21.11.2017)	- Nach dem 18.10.2017 sollte für die Probanden in Teil B ein aktualisierter Herstellungsprozess mit einem Dosisbereich von 150 bis 300×10^6 CAR-positiven T-Zellen eingeführt werden. - Überarbeitung der Ausschlusskriterien, um sie an die Phase-II-Studien anzugleichen (Ausschluss von Testpersonen mit Erkrankungen des ZNS). - Überarbeitung der Kriterien für den Start der LDC.

Amendment Version	Wesentliche Änderungen
Protokoll-Version 5.0 (vom 09.05.2018)	- Ergänzen von Kohorte 3 zu Teil B der Studie, um die Sicherheit und Wirksamkeit einer Zieldosis von 150 bis 450 x 10⁶ CAR-positiven T-Zellen zu untersuchen. - Klarstellung einer Dosisspanne von ± 20 % der Zieldosis in den Kohorten in Teil B. - Definition von UESI, die unmittelbar als SUE zu berichten sind, darunter ≥ Grad 3 UE eines Zytokin-Freisetzungssyndroms, Neurologischer Toxizität, Infektion sowie sekundäre Malignität. - Festlegung, dass Personen mit einer Progression mindestens bis Monat 6 nach Infusion mit Ide-Cel nachbeobachtet und alle UE erfasst werden.
Protokoll-Version 6.0 (vom 02.10.2018)	- Infusion mit Ide-Cel muss verschoben werden bis zur Genesung aktiver Infektionen und der Besserung von Organtoxizitäten auf ≤ Grad 2. - Bestimmung von Kriterien, die ein Aufschieben der Infusion mit Ide-Cel erfordern, darunter das Bestehen einer aktiven Infektion, Fieber und Herzrhythmusstörungen, die nicht durch medizinische Behandlung kontrolliert werden können.
Protokoll-Version 7.0 (vom 19.07.2019)	- Änderung des sekundären Endpunkts auf das Gesamtansprechen. - Festlegung, dass die Myelom-Brückentherapie bei Personen aus Kohorte 3 von Teil B keine experimentellen Therapien sowie Myelom-Therapien, die der Person noch nicht verabreicht wurden, enthalten darf (bislang keine Einschränkungen).

Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; LDC: Konditionierende Chemotherapie; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; ZNS: Zentralnervensystem.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention in Studie CRB-401

Intervention
<u>Vorbehandlung</u> - Leukapherese zur Gewinnung von mononukleären Zellen des peripheren Bluts und patientenindividuellen Herstellung von Ide-Cel. - Falls erforderlich: Myelom-Brückentherapie zur Kontrolle der Erkrankung während der Herstellung von Ide-Cel. Die letzte Dosis der Myelom-Brückentherapie musste mindestens bis zu 14 Tage vor Beginn der LDC verabreicht werden. Bei Teil A sowie Kohorte 1 und 2 aus Teil B bestanden keine Restriktionen. Experimentelle Wirkstoffe und Myelom-Therapien, welche die Personen zuvor noch nicht erhalten hatten, durften in Kohorte 3 nicht als Myelom-Brückentherapie eingesetzt werden. <u>Prüfmedikation</u> - LDC: Gabe von Fludarabin i. v. (30 mg/m²) und Cyclophosphamid i. v. (300 mg/m²) an drei aufeinanderfolgenden Tagen beginnend an Tag -5 vor der Infusion mit Ide-Cel. - Infusion von Ide-Cel autologen CAR-positiven T-Zellen an Tag 0. Bei allen angegebenen Zieldosierungen wird eine Toleranz von ± 20 % angenommen: - Teil A: Untersuchte Zieldosierungen: 50, 150, 450 und 800 x 10⁶ CAR-positive T-Zellen - Teil B: - Kohorte 1: Geplante Zieldosierung von 150 bis 450 x 10⁶ CAR-positiven T-Zellen - Kohorte 2: Geplante Zieldosierung von 150 bis 300 x 10⁶ CAR-positiven T-Zellen - Kohorte 3: Geplante Zieldosierung von 150 bis 450 x 10⁶ CAR-positiven T-Zellen Eine Wiederbehandlung mit Ide-Cel durch eine weitere Infusion inklusive LDC, mit oder ohne Myelom-Brückentherapie, war nach einer Progression erlaubt, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt waren und ausreichend Ide-Cel kryokonserviert war: - Mindestens 8 Wochen seit der ersten Infusion. - Stabile Erkrankung oder besser als bestes Ansprechen auf die erste Infusion, basierend auf IMWG-Kriterien [33]. - Nachweis einer Krankheitsprogression gemäß IMWG-Kriterien. - Kein Grad-4-Zytokin-Freisetzungssyndrom oder Neurotoxizität bei vorheriger Ide-Cel-Behandlung.

Intervention
• Die Einschlusskriterien für die Aufnahme in die Studie sind weiterhin erfüllt (ausgenommen der Ausschlussgründe Personen mit bekannter ZNS-Beteiligung durch Myelom, unzureichende Knochenmarkfunktion und Erhalt einer Gentherapie zur Behandlung von Krebs). • Die Kriterien für den Beginn einer LDC müssen erfüllt sein.
Alle Medikationen werden ab 30 Tage vor Screening-Visite erfasst.
Nicht erlaubte Begleitmedikation • Systemische Steroide: Dexamethason, Prednison oder andere Kortikosteroide (ausgenommen zur Behandlung von Zytokin-Freisetzungssyndrom oder Neurotoxizitäten). Der therapeutische Einsatz von Steroiden für lebensbedrohliche Situationen oder in anderen Indikationen ist jedoch möglich. • Prämedikation mit Steroiden vor Infusion mit Ide-Cel. Einsatz topischer Steroide, inhaliert oder intranasal. • Systemische Myelom-Therapien innerhalb von 1 Woche vor Leukapherese und 14 Tage vor LDC. • Jegliche begleitende Chemotherapie, biologische, radiologische und andere experimentelle Therapie nach Infusion mit Ide-Cel bis zum dokumentierten Progress. Ausgenommen lokale Radiotherapie zur Symptomlinderung und Bisphosphonate.
Erlaubte Begleitmedikation • Thrombozyten- und gepackte Blutkonserven zur Transfusionsunterstützung. • Immunglobulin i. v., um das IgG-Level über 400 mg/dl zu halten. • Falls erforderlich kann eine Therapie gegen das Multiple Myelom als Brückentherapie erfolgen, während Ide-Cel hergestellt wird. • LDC (siehe oben). • Antiemetika, Mittel gegen Durchfall und Wachstumsfaktoren nach Ermessen des Prüfpersonals. • Pneumocystis-Prophylaxe für Testpersonen mit einer CD4-Zellzahl < 200 µl. • Antibiotika zum Fiebermanagement bei Neutropenien. • Herpes-Prophylaxe bei Personen mit Herpes-simplex-Virusinfektionen in der Krankheitsgeschichte.

Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IMWG: International Myeloma Working Group; LDC: Konditionierende Chemotherapie; ZNS: Zentralnervensystem.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 3 und Tabelle 6) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 9 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 9: Zusammenfassung der Endpunktbewertung

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU		Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
		Studie KarMMa	Studie CRB-401	
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja	Ja
Ansprechen • Gesamtansprechen¹⁾ • Komplettes Ansprechen • Zeit bis zum Ansprechen • Dauer des Ansprechens • Bestes Ansprechen	Morbidität	Ja	Ja	Nein
Progression • Progressionsfreies Überleben • Zeit bis zur Progression • Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie • Progressionsfreies Überleben bis zur zweiten Progression		Ja	Ja	Nein
MRD-Negativität		Ja	Ja	Nein
EQ-5D-VAS		Ja	-	Ja
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)		Ja	-	Ja
EORTC QLQ-MY20 (Symptomskalen)		Ja	-	Ja
EORTC QLQ-C30 (QoL-Skalen)	Lebensqualität	Ja	-	Ja
EORTC QLQ-MY20 (QoL-Skalen)		Ja	-	Ja
Unerwünschte Ereignisse ²⁾	Sicherheit	Ja	Ja	Ja

¹⁾ Primärer Endpunkt der Studie KarMMa.

²⁾ Primärer Endpunkt der Studie CRB-401.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions; MRD: Minimale Resterkrankung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QoL: Lebensqualität.

2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Das Gesamtüberleben war in den Studien KarMMa und CRB-401 definiert als die Zeit von der Infusion mit Ide-Cel bis zum Tod jeglicher Ursache. Zusätzlich wurde die Zeit von der Leukapherese bis zum Tod jeglicher Ursache im Leukapherese-Analyseset ausgewertet und für die Nutzenbewertung als primäre Analyse herangezogen.

Testpersonen, die zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnitts nicht verstorben waren oder nicht mehr nachbeobachtet wurden („Lost to Follow-up“), wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem bekannt war, dass die Testperson noch am Leben war. Personen, bei welchen ein Nachbeobachtungstermin bestätigte, dass sie zum Zeitpunkt des entsprechenden Datenschnitts noch am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.

Falls nach der Intervention kein Kontakt mehr bestand, wurde in Studie KarMMa zum Zeitpunkt der Infusion mit Ide-Cel zensiert. Testpersonen mit Leukapherese, aber keiner Infusion mit Ide-Cel und ohne weiteren Kontakt wurden zum Zeitpunkt der Leukapherese zensiert. Für Studie CRB-401 ist dieses Vorgehen nicht spezifiziert.

Erhebungszeitpunkte:

- Studie KarMMa: Zu jeder Visite bzw. alle 3 Monate ab Krankheitsprogression, bis zur letzten Visite der letzten Testperson.
- Studie CRB-401: Zu jeder Visite bis Monat 24 oder Progression. Falls keine Progression zu Monat 24, alle 3 Monate bis Monat 60 oder bis Progression/Studienabbruch. Erst mit Protokoll-Amendment 5.0 wurde festgelegt, dass im Fall einer Krankheitsprogression eine Nachbeobachtung von mindestens 6 Monaten erfolgen soll.
- Darüber hinaus werden Daten zum Überleben der Studienteilnehmenden in den Langzeit-Follow-up-Studien gesammelt. Visiten erfolgten hier im ersten Jahr nach Infusion mit Ide-Cel alle 3 Monate (nur Studie GC-LTFU-001), daraufhin alle 6 Monate bis Jahr 5 und danach jährlich bis Jahr 15 nach Infusion. Teilnehmende der Studie KarMMa, die einer Teilnahme in den Langzeit-Follow-up-Studien nicht zugestimmt haben oder diese abgebrochen haben, werden versucht über öffentlich einsehbare Datenquellen nachzuverfolgen.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar. Keine expliziten Informationen liegen hinsichtlich der Nachbeobachtung auf das Gesamtüberleben von eingeschlossenen Personen vor, die keine Infusion mit Ide-Cel erhielten. Gemäß Studienprotokoll wurden diese in beiden Studien bis 30 Tage ab der letzten Studienprozedur (Leukapherese, LDC, Myelom-Brückentherapie) hinsichtlich Verträglichkeit nachbeobachtet.

Weiterhin wurden in den Studienberichten zu CRB-401 und KarMMa die Überlebensdaten aus den laufenden Langzeit-Follow-up-Studien (LTF-305 und GC-LTFU-001), für die zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch kein eigener Studienbericht vorliegt, in die Auswertungen integriert. Inwiefern dies auch in den Analysen des pU für das Nutzendossier erfolgt ist, ist nicht ausreichend beschrieben.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität

Die Erhebung des Gesamtüberlebens in der Studie KarMMa wird bei Testpersonen, die Ide-Cel erhalten haben, als valide eingeschätzt. Die angegebene Nachbeobachtungsdauer von 30 Tage hinsichtlich Sicherheit und Verträglichkeit bei Testpersonen ohne Infusion ist dagegen nicht ausreichend zur Erfassung des Gesamtüberlebens.

In Studie KarMMa war auch bei Krankheitsprogression eine weitere Nachbeobachtung bis Monat 24 vorgesehen. Dagegen hatte in Studie CRB-401 eine Krankheitsprogression einen Studienabbruch zur Folge. Erst mit Protokoll-Amendment 5.0 wurde festgelegt, dass im Fall einer Krankheitsprogression eine Nachbeobachtung von mindestens 6 Monaten erfolgen soll. In Studie KarMMa sollte versucht werden den Überlebensstatus von mit Ide-Cel behandelten Testpersonen mit einem Studienabbruch und keiner Teilnahme in den Langzeit-Nachbeobachtungsstudien über öffentlich einsehbare Patientendaten nachzuverfolgen. In Studie CRB-401 ist ein solches Vorgehen nicht beschrieben. Es muss davon ausgegangen werden, dass das Überleben von Testpersonen, die die Studie z. B. aufgrund einer Progression abgebrochen haben und die nicht in eine Langzeit-Nachbeobachtung übergangen, nicht weiter erfasst wurde. In Verbindung mit den vielen frühen Zensierungen in Studie CRB-401 bestehen erhebliche Unsicherheiten bei den Daten zur Gesamtmortalität und die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in Studie CRB-401 werden lediglich ergänzend im Anhang dargestellt.

2.3.2 Morbidität

Ansprechen

Der Endpunkt „Ansprechen“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Für den Endpunkt „Ansprechen“ liegen verschiedene Operationalisierungen vor, die jeweils auf den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) basieren. Die Bewertung des Ansprechens des Tumors erfolgte in beiden Studien primär durch ein unabhängiges verblindetes Bewertungskomitee (Independent Response Committee (IRC)) für die Ide-Cel-Population. Ergänzend erfolgen weitere Auswertungen basierend auf der Bewertung des Prüfpersonals.

In Studie KarMMa wurden die IMWG-Kriterien der Version von 2016 angewendet [33]. Gemäß SAP war in Studie CRB-401 eine Bewertung des Ansprechens nach den älteren IMWG Kriterien geplant [39]. Zusätzlich sollte die Bewertung anhand der aktualisierten IMWG-Kriterien durchgeführt werden, deren Ergebnisse auch im Nutzendossier des pU berichtet wurden.

Tabelle 10: Einteilung des Therapieansprechens gemäß IMWG-Kriterien [33]

Kategorie	IMWG-Kriterien
sCR	Kriterien der CR plus: • Normales FLC-Verhältnis. • Abwesenheit klonaler Plasmazellen in der Knochenmarkbiopsie durch Immunhistochemie (κ/λ-Verhältnis: $\leq 4:1$ oder $\geq 1:2$ nach der Zählung von ≥ 100 Plasmazellen)¹⁾.
CR	• Negative Immunfixation im Serum und Urin. • Verschwinden von Weichteilmanifestationen. • $< 5\%$ Plasmazellen im Knochenmark.
VGPR	• Serum- und Urin-M-Protein durch Immunfixation nachweisbar, nicht aber durch Elektrophorese oder • Reduktion des Serum-M-Proteins um $\geq 90\%$ und des Urin-M-Proteins auf < 100 mg/24 h.
PR	• Reduktion des Serum-M-Proteins um $\geq 50\%$ und Reduktion Leichtketten-Ausscheidung im 24h-Urin um $\geq 90\%$ oder auf < 200 mg. • Wenn Serum- und Urin-M-Protein nicht messbar sind, ist eine Abnahme von $\geq 50\%$ in der Differenz von beteiligten und unbeteiligten FLC-Quotienten erforderlich (anstelle der M-Protein-Kriterien). • Wenn FLC nicht messbar: Reduktion der Plasmazellen im Knochenmark um $\geq 50\%$, falls initial $\geq 30\%$ und Reduktion der Größe von Weichteilmanifestationen um $\geq 50\%$.

¹⁾ Nachweis von klonalen Plasmazellen durch Immunhistochemie basiert auf dem Verhältnis von κ / λ / L.

Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; FLC: Freie Leichtketten; IMWG: International Myeloma Working Group; PR: Partielles Ansprechen; sCR: Stringentes komplettes Ansprechen; VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen.

Das Gesamtansprechen war definiert als das Erreichen eines partiellen Ansprechens (PR) oder besser. Testpersonen mit einem Ansprechen nach einer weiteren Anti-Myelom-Behandlung (einschließlich Ide-Cel-Wiederbehandlung) oder Progression gehen nicht als Ereignisse (Responder) in die Analyse ein. Testpersonen des Leukapherese-Analysesets (Intention to Treat (ITT)), die keine Infusion mit Ide-Cel erhalten hatten, wurde als Non-Responder gewertet.

„Komplettes Ansprechen“ (CR) war definiert als die Anzahl der Testpersonen mit einer CR oder einem stringenten kompletten Ansprechen (sCR) geteilt durch die Anzahl der Testpersonen in der Analysepopulation.

„Zeit bis zum Ansprechen“ ist definiert als der Zeitraum zwischen der Infusion mit Ide-Cel und der erstmaligen Dokumentation eines Ansprechens (mindestens PR) bei Personen mit einem PR oder besser. Darüber hinaus wird in Studie KarMMa auch die Zeit bis zum ersten sehr guten partiellen Ansprechen (VGPR) oder besser und die Zeit bis zum ersten CR oder besser analysiert.

„Dauer des Ansprechens“ ist definiert als der Zeitraum vom ersten dokumentierten Ansprechen (PR oder besser) bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod bei Personen mit einem PR oder besser. Testpersonen mit einem Ansprechen („Responder“), ohne Krankheitsprogression oder Tod, wurden zum letzten adäquaten Auswertungszeitpunkt zensiert. Die Zensierungsregeln folgten denen für das progressionsfreie Überleben.

Zusätzlich wurde „Bestes Ansprechen“ ausgewertet, wobei folgende Abstufung gewählt wurde: sCR > CR > VGPR > PR > Minimales Ansprechen > Stabile Erkrankung > Krankheitsprogression.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Die Erhebung des Endpunkts „Ansprechen“ (einschließlich Gesamtansprechrate, CR, sCR, VGPR und PR) erfolgte nicht symptombezogen, sondern mittels radiographischer und laborparametrischer Verfahren. Daher wird der Endpunkt als nicht patientenrelevant bewertet. Aus diesem Grund werden auch „Zeit bis zum Ansprechen“ und „Dauer des Ansprechens“ als nicht patientenrelevant eingestuft, da unter anderem auch Personen mit einem PR als Responder klassifiziert werden und vorliegend nicht von einer kurativen Therapiesituation auszugehen ist.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Progressionsfreies Überleben

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Gemäß Studienunterlagen wurde progressionsfreies Überleben (PFS) definiert als der Zeitraum von der Infusion mit Ide-Cel bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten Progression oder Tod jeglicher Ursache. Zusätzlich wird der Zeitraum von der Leukapherese bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten Progression oder Tod jeglicher Ursache für das Leukapherese-Analyseset ausgewertet.

Die primäre Analyse der Studie KarMMa erfolgte anhand der Bewertung durch das IRC nach den IMWG-Kriterien mit der Zensierungsregel der U. S. Food and Drug Administration (FDA). Die Zensierungsregel der European Medicines Agency (EMA) wurde als Sensitivitätsanalyse dargestellt. In Modul 4 des Nutzendossiers ist dagegen die Zensierungsregel der EMA als primäre Analyse berichtet. Die Zensierungsregeln nach FDA und EMA sind im Anhang dargestellt. Testpersonen ohne Progression oder Tod wurden zum letzten adäquaten Auswertungszeitpunkt zensiert. Testpersonen ohne Bewertung des Ansprechens oder einem dokumentierten Ereignis nach Studieneinschluss wurden zum Zeitpunkt der Leukapherese anstatt dem der Infusion mit Ide-Cel zensiert. Gemäß SAP war in Studie CRB-401 eine Bewertung des Ansprechens nach den älteren IMWG-Kriterien geplant [39]. Zusätzlich sollte die Bewertung anhand der aktualisierten IMWG-Kriterien [33] bewertet werden, die auch als Analysen im Nutzendossier des pU berichtet wurden.

Tabelle 11: Merkmale für einen Krankheitsprogress gemäß IMWG-Kriterien [33]

Kategorie	IMWG-Kriterien
Progrediente Erkrankung (Progress)	Krankheitsprogress erfordert eines oder mehrere der folgenden Kriterien: - Steigerung von ≥ 25 % gegenüber dem niedrigsten Wert eines oder mehrerer folgender Kriterien: - Serum-M-Protein (absolute Steigerung $\geq 0,5$ g/dl); - Serum-M-Protein-Anstieg ≥ 1 g/dl, wenn der niedrigste Ausgangswert der M-Komponente ≥ 5 g/dl betrug; - Urin-M-Protein (absolute Steigerung ≥ 200 mg/24 h). - Bei Personen ohne messbares Serum- und Urin-M-Protein: FLC-Quotient mit einer absoluten Steigerung von > 10 mg/dl. - Bei Personen ohne messbares Serum- und Urin-M-Protein und unbeteiligten FLC: Absolute Steigerung von ≥ 10 % der Plasmazellen im Knochenmark unabhängig vom Ausgangswert. - Auftreten mindestens einer neuen Knochenläsion, mit ≥ 50 % Größenzunahme vom Nadir bei > 1 Läsion oder ≥ 50 % Zunahme im längsten Durchmesser einer bestehenden Läsion > 1 cm in der kurzen Achse. ≥ 50 % Zunahme der zirkulierenden Plasmazellen (Minimum von 200 Zellen/μl), falls dies die einzige Messgröße der Erkrankung ist.

Abkürzungen: FLC: Freie Leichtketten; IMWG: International Myeloma Working Group.

Neben dem PFS stellt der pU folgende Auswertungen dar:

„Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie“ ist in Studie KarMMA definiert als Zeitraum von der Infusion mit Ide-Cel bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Myelom-Therapie und wurde in der Ide-Cel-Population ausgewertet. Testpersonen ohne nachfolgende Myelom-Therapie zum jeweiligen Datenschnitt, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts oder des Todes zensiert. Eine Wiederbehandlung mit Ide-Cel, inklusive Myelom-Brückentherapie und LDC, wurde ebenfalls als nachfolgende Myelom-Therapie gewertet. Testpersonen ohne nachfolgende Myelom-Therapie zum jeweiligen Datenschnitt wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts oder des Todes zensiert. Die weiteren Zensierungsregeln folgen denen des PFS.

„Zeit bis zur Progression“ wurde in der mit Ide-Cel behandelten Population ausgewertet und war definiert als der Zeitraum vom Zeitpunkt der Infusion mit Ide-Cel bis zur ersten Progression. Die Zensierungsregeln waren vergleichbar zu denen des PFS, mit der Ausnahme, dass Todesfälle nicht als Ereignis gewertet wurden, sondern zur letzten Erhebung des Ansprechens zensiert wurden.

„Progressionsfreies Überleben bis zur zweiten objektiven Progression oder Tod“ wurde in der Ide-Cel-Population ausgewertet und war definiert als der Zeitraum von der Infusion mit Ide-Cel bis zur Krankheitsprogression oder Tod während der auf Ide-Cel folgenden Myelom-Therapie, basierend auf der Prüfarzt-Beurteilung. Testpersonen ohne nachfolgende Myelom-Therapie oder Progression auf die nachfolgende Myelom-Therapie oder Tod, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert. Eine Myelom-Brückentherapie zur Wiederbehandlung, eine LDC zur Wiederbehandlung und eine Wiederbehandlung mit Ide-Cel wurden ebenfalls als nachfolgende Myelom-Therapie gewertet.

Erhebungszeitpunkte: In beiden Studien ab der Leukapherese alle 3 Monate bis zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnitts oder der Progression.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar. Unklar bei „Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie“ ist, ob in den Studien nach dem Verabreichen von Ide-Cel eine Myelom-Therapie uneingeschränkt gegeben werden konnte. Anzumerken ist, dass in Studie KarMMA auch eine Wiederbehandlung mit Ide-Cel als nachfolgende Myelom-Therapie gewertet wurde.

Patientenrelevanz

Bei dem Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der zwei Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erfasst. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgte gemäß IMWG-Kriterien. Der Befund wurde ausschließlich anhand laborparametrischer, hämatologischer und bildgebender Verfahren gestellt und nicht anhand der von Testpersonen wahrnehmbaren Symptome. Auch die weiteren Operationalisierungen „Zeit bis zur Progression“ und „Progressionsfreies Überleben bis zur zweiten objektiven Progression oder Tod“ basieren auf diesen Befunden.

Neben der Einschränkung bei der Operationalisierung, dass auch Therapien im Zusammenhang mit einer Wiederbehandlung mit Ide-Cel bei „Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie“ als nachfolgende Therapie gewertet wurden, liegen keine Daten zur Relevanz des Endpunkts für die Patientinnen und Patienten vor. Insgesamt wird der Endpunkt daher als nicht patientenrelevant bewertet.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

MRD-Negativität

Der Endpunkt „MRD-Negativität“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Minimale Resterkrankung (MRD) wird gemessen anhand Next Generation Sequencing (NGS – sekundärer Endpunkt) sowie zusätzlich anhand Multiparameter Flow Cytometry (EuroFlow – explorativer Endpunkt). Berichtet wird die MRD mit einer Sensitivität von 10^{-4} , 10^{-5} und 10^{-6} kernhaltigen Zellen. MRD-Negativität ist primär definiert als < 1 von 10^5 kernhaltigen Zellen gemäß IMWG-Kriterien [33]. Zusätzlich wurden Sensitivitätsanalysen für eine MRD mit einer Sensitivität von 10^{-4} und 10^{-6} durchgeführt.

Ausgewertet wurde der Anteil der mit Ide-Cel behandelten Personen, die mindestens ein VGPR sowie eine MRD-Negativität zu einem Zeitpunkt innerhalb von 3 Monaten vor dem Erlangen einer $\geq$ VGPR bis Progression/Tod erreichten. Zusätzlich wird der Anteil aller Personen ausgewertet, die zusätzlich zum Erlangen einer CR oder sCR eine MRD-Negativität erreichten. Weitere Analysen für eine MRD mit einer Sensitivität von 10^{-5} und 10^{-6} waren geplant u. a. für das Erreichen einer MRD-Negativität unabhängig vom Ansprechen sowie für den Anteil der mit Ide-Cel behandelten Personen, die mindestens ein CR sowie eine MRD-Negativität erreichten (MRD erforderlich zu einem Zeitpunkt innerhalb von 3 Monaten vor dem Erlangen einer $\geq$ CR bis Progression/Tod).

Diese Operationalisierung deckt sich weitestgehend mit der Operationalisierung der durchgeführten Analysen in der Studie CRB-401 mit Ausnahme, dass in der Studie CRB-401 ausschließlich NGS als unterliegende Technik verwendet wurde.

Erhebungszeitpunkte: Zu allen Untersuchungen des Knochenmarks (Monat 1, 3, 6 und 12), unabhängig vom IMWG-Ansprechen, bis zur Progression. Danach zu Monat 18 und 24 nur bei Personen mit VGPR oder besser und bei Personen mit MRD-Negativität bei der vorangegangenen Bewertung. Nach Monat 24 alle 12 Monate für bis zu 5 Jahre nach Infusion mit Ide-Cel oder bis zur dokumentierten Progression.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Nachweis einer MRD-Negativität in der vorliegenden Operationalisierung basiert auf asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden. Eine Validierung als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität (Krankheitssymptome)) liegt nicht vor. Da zudem nicht von einer kurativen Therapiesituation auszugehen ist, wird der Endpunkt nicht als patientenrelevant angesehen und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

EQ-5D-VAS

Der Endpunkt „EQ-5D-VAS“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Zur Messung des allgemeinen Gesundheitszustands wurde die visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions (EQ-5D-VAS) herangezogen. Es handelt sich um eine Skala von 0 bis 100, auf der Personen ihren Gesundheitszustand einschätzen. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand. Der Bezugszeitraum ist der Tag der Befragung.

In einem separaten SAP für die PRO war neben der kontinuierlichen Auswertung eine Responderanalyse mit einem Schwellenwert für den EQ-5D-VAS von 7 Punkten sowohl für Verschlechterungen als auch für Verbesserungen im Vergleich zu Baseline präspezifiziert. Zusätzlich präsentiert der pU post hoc im Nutzendossier Ergebnisse basierend auf Responder-schwellen von 10 und 15 Punkten. Weiterhin war eine Auswertung für „Zeit bis zur stabilen Verbesserung“, definiert als Verbesserung an zwei aufeinanderfolgenden Erhebungen, unter Verwendung der präspezifizierten Responder-schwelle geplant.

Auswertungen waren zu jedem Erhebungszeitpunkt nach Baseline geplant, wobei Baseline als die jeweils letzte nicht-fehlende Erhebung im Zeitraum innerhalb von 72 Stunden vor oder am selben Tag der LDC definiert war. Post hoc präsentiert der pU zusätzlich Auswertungen für die genannten Operationalisierungen mit der Erhebung zur Screening-Visite als Ausgangswert. Die Auswertungen erfolgten im PRO-Analyseset, definiert als alle Personen der Ide-Cel-Population mit mindestens einer PRO-Erhebung zu Baseline und nach Baseline. Gemäß PRO-SAP wurden die Erhebungen von erneut behandelten Personen nicht in den Auswertungen berücksichtigt.

Erhebungszeitpunkte: Zu Screening, Baseline (letzte Bewertung innerhalb von 72 Stunden vor LDC), am Tag der Infusion mit Ide-Cel und monatlich bis Monat 6. Daraufhin alle 3 Monate bis Monat 24 bzw. Studienende und zum Zeitpunkt der Progression oder CR. Für Personen ohne Progression bis Monat 24 erfolgt eine weitere Erhebung alle 3–12 Monate für bis zu 5 Jahre oder bis zum Zeitpunkt der Progression.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar. Nicht eindeutig beschrieben in den Auswertungen für das Nutzendossier ist der Umgang mit den Erhebungen nach Progression oder erneuter Behandlung mit Ide-Cel. Gemäß PRO-SAP sollten diese nicht in den Analysen berücksichtigt

werden. Für „Zeit bis zur stabilen Verbesserung“ legt der pU keine Auswertungen für die zulassungskonforme Teilpopulation bzw. eine Responderschwelle von 15 Punkten vor.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Die Bewertung des Gesundheitszustands, erhoben mittels EQ-5D-VAS, wird als patientenrelevant erachtet.

Validität

Die EQ-5D-VAS wird zur Erfassung des Gesundheitszustands als valide eingeschätzt. Als Ausgangswert zur Bewertung der Veränderungen wird prinzipiell der Zeitpunkt vor Leukapherese als relevant erachtet und somit die Erhebung zum Screening. Die Auswertung zur Veränderung der EQ-5D-VAS ist auf jene Personen beschränkt, die mit Ide-Cel behandelt werden (PRO-Analyseset), da nur bei diesen Patientinnen und Patienten eine Erhebung nach Baseline vorgesehen ist. Dies stellt eine Abweichung vom ITT-Prinzip dar. Für Personen mit einem Studienabbruch vor der Infusion mit Ide-Cel war gemäß Studienunterlagen keine weitere Erhebung des EQ-5D geplant. Dennoch ist insbesondere der Ausschluss von Testpersonen mit Ide-Cel-Infusion, jedoch ohne weitere Erhebung nach Baseline, nicht nachvollziehbar. Aufgrund der Nichtberücksichtigung dieser Patientinnen und Patienten in den Auswertungen sind die Ergebnisse mit zusätzlichen Unsicherheiten behaftet. Hinzu kommt der unklare Umgang mit den Erhebungen nach Progression. Sollten diese nicht in die Auswertungen eingehen, kann sich daraus eine zusätzliche Verzerrung der Ergebnisse ergeben. Das vom pU post hoc im Nutzendossier gewählte Responsekriterium von 15 Punkten entspricht 15 % der Skalenspannweite der EQ-5D-VAS. Die Auswertung wird für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Ergänzend werden im Anhang Responderanalysen für eine Responseschwelle von mindestens 7 und mindestens 10 Punkten berichtet.

Krankheitssymptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

Der Endpunkt „Krankheitssymptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“, wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire – Core 30) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ist ein generisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptome bei an Krebs erkrankten Personen.

Der Fragebogen gliedert sich in

- 5 Funktionsskalen
 - o Physische Funktion (5 Items)
 - o Rollenfunktion (2 Items)
 - o Emotionale Funktion (4 Items)
 - o Kognitive Funktion (2 Items)
 - o Soziale Funktion (2 Items)

- 3 Symptomskalen
 - o Fatigue (3 Items)
 - o Schmerz (2 Items)
 - o Übelkeit und Erbrechen (2 Items)
- 1 globale Skala zum allgemeinen Gesundheitsstatus / zur Lebensqualität

Zusätzlich umfasst der Fragebogen einzelne Items zu Symptomen (Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Obstipation, Diarrhö) und zu finanziellen Beeinträchtigungen.

Die Fragen werden auf 4- bzw. 7-Punkte-Skalen beantwortet. Der Bezugszeitraum ist die vergangene Woche. Gemäß Manual werden der Gesamtscore und die Scores für Funktions-, Symptom- und den anderen Einzelskalen auf eine Skala von 0 bis 100 Punkten transformiert.

Zur Erfassung der Krankheitssymptomatik werden die Symptomskalen „Fatigue“, „Übelkeit/Erbrechen“, „Schmerzen“, „Dyspnoe“, „Schlaflosigkeit“, „Appetitverlust“, „Obstipation“, „Diarrhö“ und „Finanzielle Schwierigkeiten“ des EORTC QLQ-C30 berücksichtigt. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptomitems bedeuten eine schwerere Symptomatik.

Analog zur EQ-5D-VAS war in dem separaten PRO-SAP neben einer kontinuierlichen Auswertung auch eine Responderanalyse mit einem Schwellenwert für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 von 15 bzw. 30 Punkten (abhängig von der Subskala) sowohl für Verschlechterungen als auch für Verbesserungen im Vergleich zu Baseline präspezifiziert [28]. Zusätzlich waren Auswertungen basierend auf einer Responderschwelle von 10 Punkten für alle Subskalen geplant sowie 15 Punkte als post hoc definierte Sensitivitätsanalyse. Weiterhin war eine Auswertung für „Zeit bis zur stabilen Verbesserung“, definiert als Verbesserung an zwei aufeinanderfolgenden Erhebungen, unter Verwendung der präspezifizierten Responderschwelle vorgesehen.

Auswertungen waren zu jedem Erhebungszeitpunkt nach Baseline geplant, wobei Baseline als die jeweils letzte nicht-fehlende Erhebung im Zeitraum innerhalb von 72 Studien vor oder am selben Tag der LDC definiert war. Falls die Baseline-Erhebung fehlend ist, wird die Erhebung zum Screening berücksichtigt. Post hoc präsentiert der pU zusätzlich Auswertungen der genannten Operationalisierungen mit der Erhebung zur Screening-Visite als Ausgangswert. Die Auswertungen erfolgten im PRO-Analyseset, definiert als alle Testpersonen der Ide-Cel-Population mit mindestens einer PRO-Erhebung zu Baseline und nach Baseline. Gemäß PRO-SAP wurden die Erhebungen von erneut behandelten Testpersonen nicht in den Auswertungen berücksichtigt.

Erhebungszeitpunkte: siehe Erhebung EQ-5D-VAS.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar. Nicht eindeutig beschrieben in den Auswertungen für das Nutzendossier ist der Umgang mit den Erhebungen nach Progression oder erneuter Behandlung mit Ide-Cel. Gemäß PRO-SAP sollten diese nicht in den Analysen berücksichtigt werden. Für „Zeit bis zur stabilen Verbesserung“ legt der pU keine Auswertungen für die zulassungskonforme Teilpopulation vor. Der Unterteilung des Instruments in Symptomatik (Morbidität) und Lebensqualität wird gefolgt.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Der Endpunkt „Krankheitssymptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“, wird als patientenrelevant angesehen. Die Skala „Finanzielle Schwierigkeiten“ (1 Item) wird nicht als Bestandteil der Symptomatik eingestuft und daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Validität

Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptomatik bei Krebspatientinnen und -patienten [1,30]. Das verwendete Instrument entspricht den gängigen psychometrischen Gütekriterien [31,34,42]. Anhand unterschiedlicher Untersuchungen lässt sich eine Responssschwelle von 10 Punkten für sämtliche Skalen des EORTC QLQ-C30 ableiten, was jeweils 10 % der Skalenspannweite entspricht [34,38].

Als Ausgangswert zur Vewertung der Veränderungen wird prinzipiell der Zeitpunkt vor Leukapherese als relevant erachtet und somit die Erhebung zum Screening. Die Auswertung zur Veränderung des EORTC QLQ-C30 ist auf jene Personen beschränkt, die mit Ide-Cel behandelt werden (PRO-Analyseset), da nur bei diesen Patientinnen und Patienten eine Erhebung nach Baseline vorgesehen ist. Dies stellt eine Abweichung vom ITT-Prinzip dar. Für Personen mit einem Studienabbruch vor der Infusion mit Ide-Cel war gemäß Studienunterlagen keine weitere Erhebung des EORTC QLQ-C30 geplant. Dennoch ist insbesondere der Ausschluss von Personen mit Ide-Cel-Infusion, jedoch ohne weitere Erhebung nach Baseline, nicht nachvollziehbar. Aufgrund der Nichtberücksichtigung dieser Patientinnen und Patienten in den Auswertungen sind die Ergebnisse mit zusätzlichen Unsicherheiten behaftet. Hinzu kommt der unklare Umgang mit den Erhebungen nach Progression. Sollten diese nicht in die Auswertungen eingehen, kann sich daraus eine zusätzliche Verzerrung der Ergebnisse ergeben. Die vom pU im Nutzendossier primär gewählte Responderschwelle von 10 Punkten für den EORTC QLQ-C30 entspricht der bisher akzeptierten Responderschwelle bei diesen Instrumenten und wird als hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer Response-schwelle von 15 % (entspricht 15 Punkten) betrachtet.

Krankheitssymptomatik anhand des EORTC QLQ-MY20

Der Endpunkt „Krankheitssymptomatik anhand des EORTC QLQ-MY20“, wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der QLQ-MY20 (Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20) der EORTC ist ein Modul zur Erfassung der Lebensqualität bei Menschen mit Multiplem Myelom und wird gemeinsam mit dem QLQ-C30 angewendet. Der Fragebogen besteht aus 20 Items, die auf einer 4-Punkte-Skala von den Betroffenen selbst beantwortet werden.

Insgesamt umfasst das Instrument 4 Subskalen:

- Krankheitssymptome (6 Items)
- Nebenwirkungen der Behandlung (10 Items)
- Körperwahrnehmung (3 Items)
- Zukunftsperspektive (1 Item)

In der Auswertung werden die Skalen jeweils in Werte von 0 bis 100 transformiert. Der Bezugszeitraum ist jeweils die letzte Woche. Zur Erfassung der Krankheitssymptomatik berücksichtigt der pU im Dossier die Subskalen „Krankheitssymptome“ und „Nebenwirkungen der Behandlung“. Höhere Werte auf den Symptom- und Nebenwirkungsskalen entsprechen dabei einer schlechteren Symptomatik.

In dem PRO-SAP war neben einer kontinuierlichen Auswertung eine Responderanalysen mit folgenden Schwellenwerten präspezifiziert: -16 Punkte für Verbesserung und +11 Punkte für eine Verschlechterung der Krankheitssymptome sowie -6 Punkte für eine Verbesserung +9 Punkte für eine Verschlechterung der Nebenwirkungen [41]. Zusätzlich präsentiert der pU post hoc im Nutzen-dossier Ergebnisse basierend auf Responderschwellen von 10 und 15 Punkten sowohl für Verbesserungen als auch Verschlechterungen. Weiterhin war eine Auswertung für „Zeit bis zur stabilen Verbesserung“, definiert als Verbesserung an zwei aufeinanderfolgenden Erhebungen, unter Verwendung der präspezifizierten Responseschwelle geplant.

Auswertungen waren zu jedem Erhebungszeitpunkt nach Baseline geplant, wobei Baseline als die jeweils letzte nicht-fehlende Erhebung im Zeitraum innerhalb von 72 Studien vor oder am selben Tag der LDC definiert war. Falls die Baseline-Erhebung fehlend ist, wird die Erhebung zum Screening berücksichtigt. Post hoc präsentiert der pU zusätzlich Auswertungen der genannten Operationalisierungen mit der Erhebung zur Screening-Visite als Ausgangswert. Die Auswertungen erfolgten im PRO-Analyseset, definiert als alle Personen der Ide-Cel-Population mit mindestens einer PRO-Erhebung zu Baseline und nach Baseline. Gemäß PRO-SAP wurden die Erhebungen von erneut behandelten Testpersonen nicht in den Auswertungen berücksichtigt.

Erhebungszeitpunkte: siehe Erhebung EQ-5D-VAS.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar. Nicht eindeutig beschrieben in den Auswertungen für das Nutzendossier ist der Umgang mit den Erhebungen nach Progression oder erneuter Behandlung mit Ide-Cel. Gemäß PRO-SAP sollten diese nicht in den Analysen berücksichtigt werden. Für „Zeit bis zur stabilen Verbesserung“ legt der pU keine Auswertungen für die zulassungskonforme Teilpopulation vor. Der Unterteilung des Instruments in Symptomatik (Morbidität) und Lebensqualität wird gefolgt.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Der Endpunkt „Krankheitssymptomatik anhand des EORTC QLQ-MY20“, wird als patientenrelevant angesehen.

Validität

Der EORTC QLQ-MY20 ist ein validiertes Instrument und kommt als Ergänzung zum EORTC QLQ-C30 bei Personen mit Multiplem Myelom zur Anwendung [40]. Die Validität und Reliabilität wurde an 240 Personen mit Multiplem Myelom aus 7 Ländern, die an unterschiedlichsten klinischen Studien teilnahmen, untersucht [27]. Anhand unterschiedlicher Untersuchungen lässt sich eine Response-schwelle von 10 Punkten für sämtliche Skalen des EORTC QLQ-MY20 ableiten, was 10 % der Skalenspannweite entspricht [34,38].

Als Ausgangswert zur Bewertung der Veränderungen wird prinzipiell der Zeitpunkt vor Leukapherese als relevant erachtet und somit die Erhebung zum Screening. Die Auswertung zur Veränderung des EORTC QLQ-MY20 ist auf jene Personen beschränkt, die mit Ide-Cel behandelt werden (PRO-Analyseset), da nur bei diesen Patientinnen und Patienten eine Erhebung nach Baseline vorgesehen ist. Dies stellt eine Abweichung vom ITT-Prinzip dar. Für Personen mit einem Studienabbruch vor der Infusion mit Ide-Cel war gemäß Studienunterlagen keine weitere Erhebung des EORTC QLQ-

MY20 geplant. Dennoch ist insbesondere der Ausschluss von Personen mit Ide-Cel Infusion, jedoch ohne weitere Erhebung nach Baseline, nicht nachvollziehbar. Aufgrund der Nichtberücksichtigung dieser Patientinnen und Patienten in den Auswertungen sind die Ergebnisse mit zusätzlichen Unsicherheiten behaftet. Hinzu kommt der unklare Umgang mit den Erhebungen nach Progression. Sollten diese nicht in die Auswertungen eingehen, kann sich daraus eine zusätzliche Verzerrung der Ergebnisse ergeben. Die vom pU im Nutzendossier primär gewählte Responderschwelle von 10 Punkten für den EORTC QLQ-MY20 entspricht der bisher akzeptierten Responderschwelle bei diesen Instrumenten und wird als hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer Response-schwelle von 15 % (entspricht 15 Punkten) betrachtet.

2.3.3 Lebensqualität

Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Der Endpunkt „Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit den Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30 erfasst. Diese umfassen „Allgemeiner Gesundheitszustand“, „Physische Funktion“, „Rollenfunktion“, „Kognitive Funktion“, „Emotionale Funktion“ und „Soziale Funktion“. Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der globalen Gesundheitsstatus-/Lebensqualitätsskala bedeuten eine bessere Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität.

Detaillierte Angaben zu Zusammensetzung und Wertung des Instruments können den vorangegangenen Ausführungen zum Endpunkt „Krankheitssymptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ entnommen werden. Abhängig von den Subskalen waren Responderswellen von 15 bzw. 5 Punkten für Verbesserungen und Verschlechterungen a priori definiert. Zusätzlich waren für die Lebensqualitätsskalen Auswertungen basierend auf einer Responderschwelle von 10 bzw. 15 Punkten für alle Subskalen geplant [28]. Auch die weiteren Operationalisierungen zu den Erhebungszeitpunkten, der Analysepopulation (PRO-Analyseset), den geplanten Auswertungen (Veränderung zu Baseline und Responderanalysen) und dem gewählten Baseline-Wert sind deckungsgleich zu denen der Symptomskalen.

Bewertung

Siehe Endpunkt „Krankheitssymptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Der Endpunkt „Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ wird als patientenrelevant angesehen.

Validität

Siehe Ausführungen zum Endpunkt „anhand des EORTC QLQ-C30“.

Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-MY20

Der Endpunkt „Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-MY20“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit den Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-MY20 erhoben, bestehend aus „Zukunftsperspektive“ und „Körperwahrnehmung“. Höhere Werte entsprechen einer besseren Lebensqualität. Detaillierte Angaben zu Zusammensetzung und Wertung des Instruments können den vorangegangenen Ausführungen zum Endpunkt „Krankheitssymptomatik anhand des EORTC QLQ-MY20“ entnommen werden.

Für die Subskala „Zukunftsperspektive“ war eine Responderschwelle von 11 Punkten für Verbesserungen und Verschlechterungen präspezifiziert, für „Körperwahrnehmung“ von 33 Punkten. Zusätzlich waren für die Lebensqualitätsskalen Auswertungen basierend auf einer Responderschwelle von 10 bzw. 15 Punkten für alle Subskalen geplant [41]. Auch die weiteren Operationalisierungen zu den Erhebungszeitpunkten, der Analysepopulation (PRO-Analyseset), den geplanten Auswertungen (Veränderung zu Baseline und Responderanalysen) und dem gewählten Baseline-Wert sind deckungsgleich zu denen der Symptomskalen.

Bewertung

Siehe Endpunkt „Krankheitssymptomatik anhand des EORTC QLQ-MY20“.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Der Endpunkt „Krankheitssymptomatik anhand des EORTC QLQ-MY20“ wird als patientenrelevant angesehen.

Validität

Siehe Ausführungen zum Endpunkt „Krankheitssymptomatik anhand des EORTC QLQ-MY20“.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

In der **Studie KarMMa** wurde ein unerwünschtes Ereignis (UE) definiert als jedes gesundheitsschädliche, unerwartete, unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einer Person während der Studie auftrat oder sich verschlimmerte. Dies kann eine neu auftretende Erkrankung, Verschlimmerung einer Begleiterkrankung, Verletzung oder jede begleitende Beeinträchtigung des Gesundheitszustands, einschließlich Laborwerten, sein, unabhängig von der Ätiologie. Jede Verschlimmerung (d. h. jede klinisch signifikante nachteilige Veränderung der Häufigkeit oder Intensität eines bereits bestehenden Zustands) sollte ebenfalls als UE betrachtet werden.

Ein abnormaler Laborwert gilt als UE, wenn die Abnormalität entweder zu einem Abbruch der Studie führt, eine Behandlung, eine Änderung/Unterbrechung der Ide-Cel-Dosis oder eine andere therapeutische Intervention erfordert oder als von erheblicher klinischer Bedeutung eingestuft wird.

In der Studie KarMMa sollten individuelle Anzeichen und Symptome eines Zytokin-Freisetzungssyndroms gemäß SAP auf einem separaten Prüfbogen berichtet werden, zusätzlich zur standardisierten Erfassung der UE. Weiterhin war das ärztliche Prüfpersonal angehalten Ereignisse zu identifizieren, die sie aus ihrer Sicht als CAR-T-assoziierte Neurologische Toxizität klassifizieren würden. Der UE-Term „Neurotoxizität“ wurde als UE in den UE-Fallbericht eingetragen und als Prüfpersonal-berichtete Neurotoxizität (iiNT) eingestuft. Die Anzeichen und Symptome des iiNT-Ereignisses wurden separat erfasst und gemäß Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE; Version 4.03) des National Cancer Institute (NCI) eingestuft. Das UE „Neurotoxizität“ wurde auf der Grundlage des maximalen Schweregrads der zugrundeliegenden Anzeichen oder Symptome bewertet. Für die Vergleichbarkeit zwischen den unterschiedlichen Ide-Cel-Studien wurden die Anzeichen und Symptome der durch das Prüfpersonal bestimmten Neurotoxizität in eigenständige UE übersetzt und für die allgemeinen Auswertungen zur Sicherheit mit allen UE aus dem Fallberichtsformular kombiniert. Der Preferred Term (PT) „Neurotoxizität“ (also iiNT) aus dem Meldebogen der UE wird durch die entsprechenden PT der Symptome und Anzeichen des iiNT ersetzt.

Gemäß Protokoll sollten UE für die Ide-Cel-Population dargestellt werden, mit Ausnahme der UE, die sich zwischen Leukapherese und LDC ereigneten, die für alle eingeschlossenen Personen ausgewertet wurden. Weiterhin als Berichtszeiträume definiert waren der Zeitraum ab dem Tag der Infusion, von der Infusion bis ≤ 8 Wochen, von > 8 Wochen bis ≤ 6 Monate, von > 6 bis ≤ 24 Monate, und ab > 24 Monate, falls vorhanden. In der Nutzenbewertung bietet der pU folgende Berichtszeiträume an:

- Leukapherese bis LDC (Leukapherese-Analyseset).
- LDC bis Infusion mit Ide-Cel (Ide-Cel-Population).
- Bei oder nach der Infusion mit Ide-Cel bis Ende Follow-up (Ide-Cel-Population).
- LDC bis Ende Follow-up (Ide-Cel-Population).

In Studie CRB-401 wurden im SAP für die Analyse der UE folgende Berichtszeiträume definiert:

- Leukapherese bis erste Dosis der LDC.
- Erste Dosis LDC bis Infusion mit Ide-Cel.
- Tag der 1. Ide-Cel-Infusion bis ≤ 8 Wochen nach Infusion.
- Woche 8 bis Monat 6 nach Ide-Cel-Infusion.
- Monat 6 bis 60 Monate nach Ide-Cel Infusion.
- Gesamte Periode nach Infusion mit Ide-Cel.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Als SUE wurden für beide Studien UE definiert, die

- zum Tode führten,
- direkt lebensgefährdend waren,
- zur Hospitalisierung bzw. Verlängerung einer Hospitalisierung führten,
- zu einer anhaltenden oder schwerwiegenden Behinderung/Beeinträchtigung führten,
- zu einer kongenitalen Anomalie / angeborenen Fehlbildung führten,
- als medizinisch bedeutsam angesehen wurden. Ein wichtiges medizinisches Ereignis ist ein Ereignis, das nicht unbedingt zum Tod führt, lebensbedrohlich ist oder Krankenhausaufenthalt erfordern, aber als schwerwiegend angesehen werden kann, wenn es nach medizinischer Beurteilung die Probandin / den Probanden gefährden kann und einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erfordert.

gischen Eingriff erfordert, um eine der oben genannten Folgen zu verhindern. In Studie CRB-401 wurde zusätzlich jede neu auftretende Malignität als medizinisch bedeutsam erachtet.

Der Schweregrad der UE wurde Anhand CTCAE (Version 4.03) beurteilt. Ausgenommen davon sind UE des Zytokin-Freisetzungssyndroms, die nach den Kriterien von Lee et al. (2014) eingestuft wurden [35]. UE, die nicht in den CTCAE definiert sind wurden folgendermaßen eingestuft:

- Grad 1: Leicht – vorübergehende oder leichte Beschwerden; keine Einschränkung der Aktivität; keine medizinische Intervention/Therapie erforderlich.
- Grad 2: Moderat – leichte bis mäßige Einschränkung der Aktivität; eventuell etwas Hilfe notwendig; keine oder minimale medizinische Intervention/Therapie erforderlich.
- Grad 3: Schwer – deutliche Aktivitätseinschränkung; in der Regel ist etwas Hilfe erforderlich; medizinischer Eingriff/Therapie erforderlich; Krankenhausaufenthalt möglich.
- Grad 4: Lebensbedrohlich – extreme Einschränkung der Aktivität; erhebliche Hilfe erforderlich; erhebliche medizinische Intervention/Therapie erforderlich; Pflege im Hospiz oder Krankenhausaufenthalt wahrscheinlich.
- Grad 5: Tod – Ereignis führt zum Tod.

Als UE von besonderem Interesse (UESI) in der Studie KarMMa wurden sekundäre Malignitäten, hämatologische Erkrankungen, rheumatische oder Autoimmunerkrankungen sowie alle $\geq$ Grad 3 UE von Neurotoxizitäten, Zytokin-Freisetzungssyndrom, Infektionen und Makrophagenaktivierungssyndrom im Studienprotokoll bestimmt. Diese sollten über Systemorganklassen und/oder PT des Medical Dictionary for Regulatory Activities Standardised (MedDRA) oder Standardised MedDRA Queries (SMQ) operationalisiert werden. Für die Auswertungen wurden UESI und ausgewählte UE umfangreicher berichtet und wie folgt im SAP definiert:

- Zytokin-Freisetzungssyndrom: PT „Zytokin-Freisetzungssyndrom“
- Neurologische Toxizität – Fokussiert:
 - o Ausgewählte PT der neurotoxikologischen Ereignisse, die vom pU unter Berücksichtigung der biologischen/pharmakologischen Plausibilität einer Arzneimittel-Ereignis-Beziehung bestimmt wurden.
 - o Bekannte Neurotoxizitäten, die im Zusammenhang mit dieser Medikamentenklasse berichtet wurden und mit den veröffentlichten Richtlinien für CAR-T-Enzephalopathie übereinstimmen, sowie nach klinischer Beurteilung.
- Neurologische Toxizität – Breit: Alle PT innerhalb der primären und sekundären Systemorganklassen „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Psychiatrische Erkrankungen“.
- Infektionen – gesamt: PT innerhalb der Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sowie den High Level Group Terms (HLGT) „Bakterielle infektiöse Erkrankungen“, „Infektionserkrankungen durch Pilze“, „Infektionserkrankungen durch Viren“ und „Infektionen mit nicht-spezifizierten Erregern“.
- Zytopenie – gesamt und Subgruppen für „Anämie“, „Lymphopenie“, „Neutropenie“, „Thrombozytopenie“ und „Panzytopenie“. Diese Subgruppen bestehen aus Ad-hoc-Listen von PT und repräsentieren nicht einzelne UE nach PT.
- Makrophagenaktivierungssyndrom: PT „Hämophagozytische Lymphohistiozytose“
- Autoimmunerkrankungen: HLGT „Vaskulitiden“ und Ad-hoc-PT „Erythema nodosum“.
- Neue Malignität: Alle Sub-SMQ des SMQ „Malignitäten“.
- Schwerwiegende UESI und schwere UESI CTCAE-Grad ≥ 3 .

Zusätzlich werden UE des Zytokin-Freisetzungssyndroms, der iiNT sowie der neurologischen Toxizität (fokussiert) als ausgewählte UE betrachtet und nach maximaler Toxizität, Zeit bis zum Auftreten, Dauer und Behandlung ausgewertet.

In der **Studie CRB-401** war 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. Dies können körperliche Veränderungen, Symptome und/oder klinisch signifikante Laborveränderungen sein. Diese Definition umfasst auch zwischenzeitlich auftretende Krankheiten oder Verletzungen sowie die Verschlimmerung bereits bestehender Bedingungen. Die Operationalisierung des Endpunkts in der Studie CRB-401 deckt sich weitestgehend mit der Beschreibung der Operationalisierung in der Studie KarMMA. In Studie CRB-401 erfolgte die Beurteilung des Schweregrads ebenfalls anhand CTCAE (Version 4.03) bzw. nach den Kriterien von Lee et al. (2014) beim Zytokin-Freisetzungssyndrom [35]. Für nicht in den CTCAE definierte UE erfolgt ebenfalls eine Einteilung in 5 Grade von „leicht“ bis „Tod“, mit leicht abweichenden Beschreibungen. Es werden keine iiNT erfasst.

Im Studienbericht wurden UESI analog zu den UESI der Studie KarMMA berichtet, mit Ausnahme der spezifischen Definitionen zu „Neurologischen Toxizitäten“.

Gemäß Modul 4 des Nutzendossiers wurden UE der PT „Progression einer bösartigen Neubildung“, „Knochenmetastasen“, „Plasmazellleukämie“ und „Plasmazellmyelom“ in den Analysen nicht berücksichtigt, da sie die Progression des Multiplen Myeloms darstellen.

Erhebungszeitpunkte:

- Studie KarMMA
 - o Zwischen Zeitpunkt der Einverständniserklärung und LDC: Interventionsbezogenen UE und jegliche SUE
 - o Von erster Dosis LDC bis 6 Monate nach Infusion mit Ide-Cel: Vollständige Erfassung aller UE unabhängig vom Progressionsstatus.
 - o Ab Monat 7 nach Infusion mit Ide-Cel bis Monat 24 oder Visite zum Studienende: Jegliche UE $\geq$ Grad 3, SUE und UESI unabhängig vom Progressionsstatus.
 - o Ab Monat 25 bis zum Ende der Studienteilnahme: UE $\geq$ Grad 3, SUE und UESI jeweils mit Bezug zur Studienmedikation.
 - o UE die nach einer Wiederbehandlung mit Ide-Cel auftreten wurden separat erfasst.
 - o Bei Übergang in Studie GC-LTFU-001: Erfassung aller UE mit Bezug zur Studienmedikation alle 6 Monate bis Jahr 5; daraufhin jährlich bis Jahr 15 nach Infusion mit Ide-Cel.
- Studie CRB-401
 - o Vom Zeitpunkt der Einverständniserklärung bis Progression oder Monat 24 nach Infusion mit Ide-Cel: Vollständige Erfassung aller UE. Gemäß Protokoll-Amendment 5.0 wird die Testperson im Fall einer Progression mindestens bis Monat 6 auf UE nachbeobachtet.
 - o Nach Monat 24: Erfassung von UE $\geq$ Grad 3, SUE und UESI.
 - o Bei Übergang in Studie LTF-305: Jegliche SUE und UE mit Bezug zur Studienmedikation alle 6 Monate bis Jahr 5; daraufhin jährlich bis Jahr 15 nach Infusion mit Ide-Cel.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird daher als patientenrelevant erachtet.

Validität

In Studie KarMMa werden für den Zeitraum zwischen Leukapherese und LDC ausschließlich alle interventionsbezogenen UE berichtet und jegliche SUE. Abgesehen von den SUE stellen diese lediglich einen Teil der während der Leukapherese und ggf. Brückentherapie aufgetretenen UE dar. Die Einschätzung, ob ein UE auf die Brückentherapie oder Leukapherese zurückzuführen ist, unterliegt einer subjektiven Bewertung durch das ärztliche Prüfpersonal. Es kann daher zu individuellen Abweichungen der Beurteilung kommen. Die Operationalisierung der auf die Leukapherese und Brückentherapie zurückzuführenden UE wird daher nur teilweise als adäquat angesehen und stellt (abgesehen von den SUE) im Vergleich zu den anderen Berichtszeiträumen eine Untererfassung der UE dar. Ab der ersten Dosis der LDC werden in Studie KarMMa dann alle UE bis 6 Monate nach Infusion mit Ide-Cel vollständig erfasst. Ab Monat 7 nach Infusion mit Ide-Cel werden wiederum selektiv alle UE $\geq$ Grad 3, SUE und UESI erfasst und nach Monat 5 nur noch solche, die in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Die Erfassung der UE innerhalb des Auswertungszeitraums von LDC bis zum Ende des Follow-up erfolgt somit uneinheitlich und teilweise selektiv. Da UE auch nach Progression erhoben werden, erscheint zudem die Erfassung der Nebenwirkungen von Folgetherapien möglich.

In Studie CRB-401 erfolgt die Erhebung der UE dagegen uneingeschränkt bis Monat 24 nach Infusion mit Ide-Cel, allerdings nur für Personen ohne Progression. Erst mit Protokoll-Amendment 5.0 wurde eine Mindestnachbeobachtung von 6 Monaten nach Infusion bestimmt. Gerade für Personen mit früher Progression, die nicht in die Langzeit-Nachbeobachtungsstudien übergegangen sind, erscheint die Nachbeobachtung teilweise nicht ausreichend.

Die Analysen der UE für das Nutzendossier erfolgten unter Ausschluss der UE einiger PT, die nach Angabe des pU eine Progression des Multiplen Myeloms darstellen. Zu diesem Vorgehen und zur Auswahl der PT konnten keine Informationen in den Studienunterlagen identifiziert werden. UE dieser PT traten nach Angaben des pU nur sehr selten auf. Es ist unklar inwiefern mit diesem Vorgehen relevante Anteile der Krankheitsprogression bzw. -symptomatik bei den UE erfasst werden konnten.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 12 für Studie KarMMA und in Tabelle 13 für Studie CRB-401.

Tabelle 12: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in Studie KarMMA

Studiensite Endpunkte	Screening	Leukapherese	Baseline ¹⁾	LDC	Tag der Infusion mit Ide-Cel (Tag 0)	Sicherheitsüberwachung bis Tag 30 ²⁾	Monatlich ab Monat 1 nach Infusion bis Monat 6	Alle 3 Monate ab Monat 6 nach Infusion bis Monat 24 und zum Zeitpunkt der Progression/CR	Follow-up alle 3 Monate ab Monat 24 nach Infusion bis Progression
Gesamtüberleben	x	x	x	x	x	x	x	x	x
EQ-5D-VAS	x		x				x	x	x ⁴⁾
EORTC QLQ-MY20	x		x				x	x	x ⁴⁾
EORTC QLQ-C30	x		x				x	x	x ⁴⁾
Unerwünschte Ereignisse	(x) ⁵⁾	(x) ⁵⁾	(x) ⁵⁾	x	x	x	x	(x) ⁶⁾	(x) ⁷⁾

¹⁾ Innerhalb von 72 Stunden vor Verabreichung der LDC.

²⁾ Nach der Infusion mit Ide-Cel erfolgte eine Sicherheitsüberwachung von 30 Tagen, wobei die Testpersonen in den ersten 14 Tagen hospitalisiert waren. Untersuchungen hinsichtlich Sicherheit wurden täglich bis Tag 14 durchgeführt und nach Entlassung an Tag 17, 21 und 24.

³⁾ Bei Personen ohne Krankheitsprogression bis Monat 24 nach Infusion mit Ide-Cel: Untersuchungen alle 3 Monate für 5 Jahre oder bis zum Zeitpunkt der Progression.

⁴⁾ Mindestens einmal alle 12 Monate bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression für bis zu 5 Jahre.

⁵⁾ Erfassung ausschließlich interventionsbezogener UE und jegliche SUE.

⁶⁾ Ab Monat 7 nach Infusion mit Ide-Cel bis Monat 24 oder Visite zum Studienende wurden lediglich UE $\geq$ Grad 3, SUE und UESI erfasst.

⁷⁾ Bei Personen ohne Progression: Ab Monat 24 Erfassung aller UE $\geq$ Grad 3, SUE und UESI jeweils mit Bezug zur Studienmedikation bis zum Ende der Studienteilnahme oder Progression für bis zu 5 Jahre.

Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; 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 20; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; LDC: Konditionierende Chemotherapie; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.

Tabelle 13: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in Studie CRB-401

Studienvisite Endpunkte	Screening	Leukapherese	Baseline ¹⁾	LDC	Tag der Infusion mit Ide-Cel (Tag 0)	Sicherheitsüberwachung bis Tag 30 ²⁾	Monatlich ab Monat 1 nach Infusion bis Monat 6	Alle 3 Monate ab Monat 6 nach Infusion bis Monat 24 ³⁾ oder bis zum Zeitpunkt der Progression	Follow-up alle 3 Monate ab Monat 24 nach Infusion bis Monat 60 oder Progression
Gesamtüberleben	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Unerwünschte Ereignisse	x	x	x	x	x	x	x ⁴⁾	x	(x) ⁵⁾

¹⁾ Innerhalb von 7 Tagen vor Verabreichung der LDC.

²⁾ Nach der Infusion mit Ide-Cel erfolgte eine Sicherheitsüberwachung von 30 Tagen, wobei die Testpersonen in den ersten 14 Tagen hospitalisiert waren. Untersuchungen hinsichtlich Sicherheit wurden täglich bis Tag 14 durchgeführt und nach Entlassung an Tag 17, 21 und 24.

³⁾ Bei Personen ohne Krankheitsprogression bis Monat 24 nach Infusion mit Ide-Cel: Untersuchungen alle 3 Monate bis Monat 60 nach Infusion oder bis zum Zeitpunkt der Progression.

⁴⁾ Bei Personen mit Krankheitsprogression vor Monat 6 werden alle UE bis Monat 6 dokumentiert.

⁵⁾ Nach Monat 24 bis zum Ende der Studienteilnahme wurden lediglich UE $\geq$ Grad 3, SUE und UESI erfasst.

Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; LDC: Konditionierende Chemotherapie; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.

2.4 Statistische Methoden

Analysepopulationen

Studien KarMMa und CRB-401

- Leukapherese-Analyseset: Alle Personen die eine Leukapherese erhalten haben; entspricht auch allen in die Studien eingeschlossenen Testpersonen (ITT-Population).
- Ide-Cel-Population: Alle Personen, die eine Infusion mit Ide-Cel erhalten haben (präspezifiziert für die Auswertungen zur Wirksamkeit und Sicherheit).
- PRO-Analyseset: Alle Personen der Ide-Cel-Population mit mindestens einer PRO-Erhebung zu Baseline und nach Baseline (definiert in Studie KarMMa).

Datenschnitte

Studie KarMMa

Folgende 4 Datenschnitte liegen für die Studie KarMMa vor:

- Primärer Datenschnitt: 16.10.2019 (10 Monate nach erster Infusion der letzten Testperson)
- Sekundärer Datenschnitt: 14.01.2020
- Tertiärer Datenschnitt: 07.04.2020
- Vierter Datenschnitt: 21.12.2020 (24 Monate nach erster Infusion der letzten Testperson)

Nach Angaben des pU wurden alle Datenschnitte behördlich angefordert. Für die Nutzenbewertung wird der Datenschnitt mit der längsten Nachbeobachtungsdauer vom 21.12.2020 berücksichtigt. Ein

aktualisierter Studienbericht liegt vor. Der finale SAP (Version 3.0) wurde am 17.11.2019 finalisiert, zwischen dem ersten und zweiten Datenschnitt.

Studie CRB-401

Folgende 3 Datenschnitte liegen für die Studie CRB-401 vor:

- Datenschnitt für den Studienbericht (primäre Analyse): 22.07.2019
- Datenschnitt vom 14.01.2020
- Datenschnitt vom 07.04.2020

Nach Angabe des pU wurden die beiden späteren Datenschnitte behördlich angefordert. Für die Nutzenbewertung wird der letzte Datenschnitt (07.04.2020) berücksichtigt, für den jedoch lediglich Quelldaten und kein Studienbericht vorliegen.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Gesamtüberleben

Die Auswertung zum Gesamtüberleben sollte in den Studien KarMMa und CRB-401 auf Basis der mit Ide-Cel behandelten Population erfolgen, unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methodik (medianes Gesamtüberleben und korrespondierende 95%-KI). Zusätzlich waren Auswertungen bei allen in der Studie eingeschlossenen Personen (entspricht Leukapherese-Analyseset) geplant. Für das Nutzendossier führt der pU die Auswertungen post hoc in der zulassungskonformen Teilpopulation durch.

PRO-Endpunkte (EQ-5D-VAS, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20)

Die Auswertung der PRO-Endpunkte zu Morbidität und Lebensqualität wurde in einem separaten SAP vom 02.10.2019, noch vor dem 1. Datenschnitt der Studie KarMMa, definiert und sollte in der PRO-Analyseset erfolgen. Das PRO-Analyseset wurde für jedes Instrument separat gebildet. In den post hoc für das Nutzendossier durchgeführten Auswertungen liegen dem PRO-Analyseset ausschließlich zulassungskonform behandelte Personen zugrunde. Für die Auswertungen zu Veränderungen wurde die Visite zu Baseline (Visite vor LDC) herangezogen; falls diese fehlend war, wurde die Erhebung zum Screening berücksichtigt. Post hoc stellt der pU Auswertungen mit der Erhebung zum Screening als Baseline-Wert dar.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

In den Studien KarMMa und CRB-401 ist ein Umgang mit fehlenden Werten bzw. Daten-Imputation abgesehen von fehlenden Datumsangaben bei UE und Begleitmedikationen nicht beschrieben. Für die beiden Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 wurden fehlende Werte gemäß Testhandbuch imputiert.

Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen erfolgten lediglich deskriptiv ohne Testung auf Interaktionseffekte. Daher erfolgt keine Darstellung der Subgruppenanalysen innerhalb der Nutzenbewertung.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei den Studien KarMMa und CRB-401 um Studien ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Insgesamt 158 Personen wurden für einen Einschluss in die Studie KarMMa gescreent. Davon wurden 140 Personen in die Studie eingeschlossen und einer Leukapherese unterzogen. Für eine Behandlung mit Ide-Cel in einer zulassungskonformen Zieldosierung von 300 bis 450 x 10⁶ CAR-positive T-Zellen waren 136 Personen vorgesehen (Leukapherese-Analyseset), von denen letztendlich 124 in einer zulassungskonformen Dosisstufe mit Ide-Cel behandelt wurden. 12 Personen brachen die Studie vor der Infusion mit Ide-Cel ab, davon 8 zwischen Leukapherese und LDC und 4 zwischen LDC und der Infusion mit der Prüfmedikation. Die Gründe für die Studienabbrüche sind Tabelle 14 zu entnehmen.

Nach der Infusion mit Ide-Cel wurden 83 Studienabbrüche in der zulassungskonformen Population registriert, davon 58 aufgrund von Todesfällen, 3 aufgrund von „Lost to Follow-up“ und 22 aufgrund eines Abbruchs der Studie durch die Testperson. 41 Personen (30 %) werden weiterhin in der Studie KarMMa nachbeobachtet und weitere 19 Studienabbrecher wurden in der Langzeit-Nachbeobachtungsstudie (GC-LTFU-001) hinsichtlich Überlebensstatus und bestimmter UE weiterbeobachtet. Angaben dazu, wie viele Personen sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 21.12.2020 weiterhin in Studie GC-LTFU-001 befanden oder die Studie abbrachen, konnten nicht identifiziert werden, genau wie Angaben zur Beobachtungsdauer. Allgemein ist in Modul 4 eine Beobachtungsdauer von 19,9 Monaten ab Leukapherese für die Studie KarMMa angegeben. Inwiefern hier Daten aus der Studie GC-LTFU-001 enthalten sind, ist nicht beschrieben. Spezifische Angaben zur Dauer der einzelnen Studienabschnitte konnten ebenfalls nicht identifiziert werden.

Tabelle 14: Allgemeine Angaben zur Studie KarMMa, zulassungskonforme Teilpopulation (Datenschnitt 21.12.2020)

Studie KarMMa Allgemeine Angaben	Ide-Cel
Eingeschlossene Testpersonen (Leukapherese-Analyseset ¹⁾), n (%)	136 (100)
PRO-Analyseset ¹⁾ , n (%)	122 (89,7)
Abbruch der Studie zwischen Leukapherese und LDC, n (%) ²⁾	8 (5,9)
Aufgrund von UE	1 (0,7)
Krankheitsprogression	1 (0,7)
Entscheidung der Ärztin / des Arztes	3 (2,2)
Herstellung von Ide-Cel fehlgeschlagen	1 (0,7)
Entscheidung der Testperson	2 (1,5)
Eingeschlossene Personen mit Brückentherapie ²⁾ , n (%)	115 (84,6)
Eingeschlossene Personen mit LDC ²⁾ , n (%)	128 (94,1)
Abbruch der Studie zwischen LDC und Infusion mit Ide-Cel, n (%) ²⁾	4 (3,1)
Tod	2 (1,5)
Entscheidung der Testperson	2 (1,5)
Mit Ide-Cel behandelte Population, n (%) ²⁾	124 (91,2)
Erneute Behandlung mit Ide-Cel ²⁾ , n (%)	29 (21,3)
Abbruch der Studie nach Infusion mit Ide-Cel, n (%) ²⁾	83 (61,0)
Tod	58 (42,6)
Lost to Follow-up	3 (2,2)
Entscheidung der Testperson	22 (16,2)

Studie KarMMa Allgemeine Angaben	Ide-Cel
Laufend in der Studie, n (%) ²⁾	41 (30,0)
Davon nicht in der Retreatment-Phase mit Ide-Cel ³⁾	33 (24,2)
Davon in der Retreatment-Phase mit Ide-Cel ³⁾	8 (5,9)
Übergang in Langzeit-Follow-up-Studie (GC-LTFU-001)	19 (14,0)
Abbruch der Studie LTFU-001, n (%)	k. A.
<i>Mediane Nachbeobachtungsdauer (in Monaten)</i>	
Ab Zeitpunkt der Leukapherese (min; max) ⁴⁾	19,9 (1,0; 33,8)
Ab Zeitpunkt der Infusion mit Ide-Cel (min; max) ⁵⁾	20,2 (k. A.)
<i>Zeit zwischen Leukapherese und Infusion mit Ide-Cel</i>	
Tage (min; max)	k. A.
<i>Zeit zwischen Beginn der LDC und Ide-Cel-Infusion (in Tagen)</i>	
Median (min; max)	k. A.
<i>Mediane Dauer der Langzeitnachbeobachtung⁶⁾</i>	
Monate (min; max)	k. A.

¹⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4.

²⁾ Eigene Berechnung auf Basis der Angaben im Studienbericht; Prozentzahlen jeweils bezogen auf das Leukapherese-Analyseset.

³⁾ Eine Person befindet sich gemäß Studienunterlagen in der Retreatment-Phase sobald ein Screening für eine erneute Behandlung erfolgt ist, unabhängig davon, ob die Person tatsächlich erneut behandelt wurde.

⁴⁾ Berechnet ab Zeitpunkt der Leukapherese. Angabe aus Modul 4, keine entsprechenden Werte in den Studienunterlagen identifiziert.

⁵⁾ Berechnet ab Datum der Infusion mit Ide-Cel, für alle mit Ide-Cel behandelten Personen. Angabe aus Modul 4, keine entsprechenden Werte in den Studienunterlagen identifiziert.

⁶⁾ Beobachtungszeit in der Langzeit-Follow-up-Studie LTF-305 bzw. LTFU-001.

Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; k. A.: keine Angabe; LDC: Konditionierende Chemotherapie; PRO: Patient-Reported Outcome; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Für einen Einschluss in die Studie CRB-401 wurden insgesamt 114 Personen untersucht, von denen 67 eingeschlossen und einer Leukapherese unterzogen wurden. Die Studie war unterteilt in eine Dosisescalation (Teil A) und eine Dosisexpansion (Teil B). Von den 24 Personen, die in Teil A eingeschlossen wurden, erhielten 21 eine Infusion mit Ide-Cel; davon wurden 11 in der zulassungskonformen Dosistufe von 450×10^6 CAR-positive T-Zellen eingeschlossen und 9 infundiert. Von 43 in Teil B eingeschlossene Personen erhielten 41 eine Infusion mit Ide-Cel; davon wurden 31 in der zulassungskonformen Dosistufe von 450×10^6 CAR-positive T-Zellen eingeschlossen und 29 auch infundiert. Insgesamt waren somit 42 Personen mit einer zulassungskonformen Dosierung in Studie CRB-401 eingeschlossen (zulassungskonforme Teilpopulation) von denen 38 (91 %) Ide-Cel erhielten, wie Tabelle 15 zu entnehmen ist.

Je eine Person brach die Studie aufgrund von UE, Krankheitsprogression, Entscheidung der Ärztin / des Arztes und Entscheidung der Testperson vor der LDC ab. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 07.04.2020 befanden sich noch 8 Personen (19 %) der zulassungskonformen Population in der Studie CRB-401 unter Beobachtung. Nach Infusion mit Ide-Cel sind 30 Studienabbrüche dokumentiert, davon mehrheitlich aufgrund einer Krankheitsprogression (n = 24). Nach einem Studienabbruch gingen 14 Personen (33 %) in eine der Langzeit-Follow-up-Studien über. Von den 8 Personen aus Studie LTF-305 verstarben 2 und 2 weitere zogen ihre Einverständniserklärung zurück. Da die Langzeit-Follow-up-Studien zusammengeführt wurden, gingen alle Personen aus Studie LTF-305 in Studie LTFU-001 über. Bis zum Datenschnitt sind 4 Studienabbrüche in Studie LTF-305 dokumentiert, alle aufgrund von Todesfällen. In Modul 4 ist eine Beobachtungsdauer von 11,5 Monaten ab Leukapherese für die Studie CRB-401 angegeben. Inwiefern hier Daten aus den Langzeit-Follow-up-Studien enthalten sind, ist nicht beschrieben. Spezifische Angaben zur Dauer der einzelnen

Studienabschnitte konnte ebenfalls nicht identifiziert werden, abgesehen von der Zeit zwischen Leukapherese und Infusion mit Ide-Cel, die mit 35 Tagen im Median angegeben ist.

Tabelle 15: Allgemeine Angaben zur Studie CRB-401, zulassungskonforme Population (Datenschnitt 07.04.2020)

Studie CRB-401 Allgemeine Angaben	Ide-Cel
Eingeschlossene Testpersonen (Leukapherese-Analyseset ¹⁾), n (%)	42 (100)
Abbruch der Studie zwischen Leukapherese und LDC, n (%) ²⁾	4 (9,5)
Aufgrund von UE	1 (2,4)
Krankheitsprogression	1 (2,4)
Entscheidung der Ärztin / des Arztes	1 (2,4)
Entscheidung der Testperson	1 (2,4)
Abbruch der Studie zwischen LDC und Infusion mit Ide-Cel, n (%)	0
Ide-Cel behandelte Population, n (%)	38 (90,5)
Erneute Behandlung mit Ide-Cel, n (%)	7 (16,4)
Abbruch der Studie nach Infusion mit Ide-Cel, n (%) ²⁾	30 (71,4)
Tod	4 (9,5)
Krankheitsprogression	24 (57,1)
Entscheidung der Testperson	2 (4,8)
Laufend in der Studie, n (%)	8 (19,0)
Studie abgeschlossen gemäß Protokollanforderungen ³⁾ , n (%)	0
Übergang in eine Langzeit-Follow-up-Studie, n (%)	14 (33,3)
Übergang in Langzeit-Follow-up-Studie LTF-305	8 (19,0)
Übergang von LTF-305 auf LTFU-001 ⁴⁾	4 (9,5)
Übergang in Langzeit-Follow-up-Studie LTFU-001	6 (14,3)
Abbruch der Studie LTF-305 ⁵⁾ , n (%)	8 (100)
Tod	2 (25,0)
Rückzug der Einverständniserklärung	2 (25,0)
Andere	4 (50,0)
Abbruch der Studie LTFU-001 ⁵⁾ , n (%)	4 (40,0)
Tod	4 (40,0)
Mediane Beobachtungsdauer (in Monaten)	
Ab Zeitpunkt der Leukapherese (min; max) ⁶⁾	11,5 (1,0; 42,3)
Ab Zeitpunkt der Infusion mit Ide-Cel (min; max) ⁷⁾	11,4 (k. A.)
Zeit zwischen Leukapherese und Infusion mit Ide-Cel	
Mittelwert (SD)	N = 38 38,1 (7,2)
Tage (min; max)	35 (32; 64)
Zeit zwischen Beginn LDC und Ide-Cel-Infusion (in Tagen)	
Median (min; max)	k. A.
Mediane Dauer der Langzeitnachbeobachtung⁹⁾	
Monate (min; max)	k. A.

¹⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4.

²⁾ Eigene Berechnung auf Basis der Angaben in den Quelldaten; Prozentzahlen jeweils bezogen auf das Leukapherese-Analyseset.

³⁾ Personen, die die 5-jährige Follow-up-Phase ohne Progress durchlaufen haben oder ein 6-monatiges Follow-up nach Krankheitsprogression absolviert haben, falls nach Protokoll-Amendment 5 eingeschlossen.

⁴⁾ Die Langzeit-Follow-up-Studien wurden vom pU zusammengeführt. Personen der Studie LTF-305 sind in der Folge in Studie GC-LTFU-001 übergegangen.

⁵⁾ Prozentzahlen bezogen auf alle in die Studien LTF-305 bzw. LTFU-001 eingeschlossenen Personen.

⁶⁾ Berechnet ab Zeitpunkt der Leukapherese. Angabe aus Modul 4, keine entsprechenden Werte in den Studienunterlagen identifiziert.

⁷⁾ Berechnet ab Datum der Infusion mit Ide-Cel, für alle mit Ide-Cel behandelten Personen. Angabe aus Modul 4, keine entsprechenden Werte in den Studienunterlagen identifiziert.

⁸⁾ Follow-up-Dauer für die initiale Infusion mit Ide-Cel. Bei Personen mit erneuter Behandlung endet die Nachbeobachtungsphase zum Zeitpunkt der ersten Visite für die erneute Behandlung.

⁹⁾ Beobachtungszeit in der Langzeit-Follow-up-Studie LTF-305 bzw. LTFU-001.

Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; k. A.: keine Angabe; LDC: Konditionierende Chemotherapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Angaben zu wichtige Protokollverletzungen konnten für den Datenschnitt vom 21.12.2020 nicht für die zulassungskonforme Teilpopulation identifiziert werden. Lediglich wichtige Protokollverletzungen mit COVID-19-Bezug bei 4 mit Ide-Cel behandelten Personen liegen separat für die jeweiligen Zieldosierungen vor. In 2 Fällen lag die Einverständniserklärung vor einer Studienprozedur nicht vor und in jeweils einem weiteren Fall erfolgte eine Prozedur außerhalb des vorgesehenen Zeitfensters bzw. eine Visite wurde nicht durchgeführt. Auf Ebene der gesamten Studienpopulation ereigneten sich bei 47 % wichtige Protokollverletzungen, davon mehrheitlich Probleme mit der Einverständniserklärung und ein fehlerhafter Bericht der SUE.

Für die Studie CRB-401 liegen die wichtigen Protokollverletzungen nicht für den Datenschnitt vom 07.04.2020 vor. In Tabelle 16 sind daher ergänzend die wichtigen Protokollverletzungen der mit Ide-Cel behandelten Population für den Datenschnitt vom 22.07.2019 dargestellt.

Tabelle 16: Wichtige Protokollverletzungen in der zulassungskonformen Ide-Cel-Population der Studie CRB-401 (Datenschnitt: 22.07.2019)

Studie CRB-401 Wichtige Protokollverletzungen	Ide-Cel-Population N = 38 n (%)
Personen mit wichtigen Protokollverletzungen	21 (55,3)
Einschlusskriterien nicht erfüllt	2 (5,3)
Prozeduren/Tests	9 (23,7)
Erhebung außerhalb des vorgesehenen Zeitfensters	1 (2,6)
Prozedur nicht durchgeführt	8 (21,1)
Andere	1 (2,6)
Labor	5 (13,2)
Laborwerte nicht wie im Protokoll definiert erhoben, Auswirkung auf Endpunkt	5 (13,2)
Visite außerhalb des Zeitfensters	1 (2,6)
Sonstiges	10 (26,3)
SUE und SUSARS nicht gemäß Anforderungen gemeldet	8 (21,1)
Andere	3 (7,9)
Einverständniserklärung	4 (10,5)
Überarbeitete Einverständniserklärung nicht zur folgenden Studienvisite ausgefüllt	3 (7,9)
Andere	1 (2,6)

Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SUSAR: Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions.

In Tabelle 17 sind die Charakteristika der Studienpopulation der Studie KarMMa zu Baseline, definiert als der letzte verfügbare Wert vor Verabreichung der ersten Dosis LDC, für das Leukapherese-Analyseset und die Ide-Cel-Population aufgeführt. Im Median waren die Patientinnen und Patienten 61 Jahre alt, der Anteil männlicher Personen überwog leicht. Informationen zur geographischen Herkunft liegen nicht vor, der überwiegende Teil war jedoch europäischer Abstammung. Die Patientinnen und Patienten befanden sich, aufgrund der Einschlusskriterien, gemessen am ECOG-PS in einem guten Allgemeinzustand; bei 3 Personen verschlechterte sich dieser nach Leukapherese auf

einen ECOG-PS 2. Ein hohes zytogenetisches Risiko zu Baseline hatten 33 % und 86 % der Testpersonen wiesen Knochenläsionen auf. Insgesamt handelt es sich um eine stark vorbehandelte Population, die bereits bis zu 17 Myelom-Therapieregimen erhalten hatte; im Median waren es 6. Alle Testpersonen waren refraktär auf die letzte Therapie und 83 % waren dreifach-refraktär (IMiD, PI und Anti-CD38-Antikörper) auf die gemäß Zulassungsstatus von Ide-Cel erforderlichen Vorbehandlungen. Deutliche Unterschiede zwischen den betrachteten Populationen (Leukapherese-Analyseset und Ide-Cel-Population), zur Charakterisierung der nicht behandelten Patientinnen und Patienten sind nicht evident, abgesehen von Anteile etwas mehr Personen mit einem ECOG PS 1. Zu berücksichtigen ist hierbei, dass bei Fehlen der Charakteristika vor LDC der letzt-verfügbare Wert herangezogen wird, weshalb die Charakteristika nicht uneingeschränkt vergleichbar sind.

Tabelle 17: Charakterisierung der zulassungskonformen Teilpopulation der Studie KarMMA zu Baseline¹⁾

Studie KarMMA Charakterisierung der zulassungskonformen Teilpopulation	Leukapherese- Analyseset N = 136	Ide-Cel- Population N = 124
<i>Alter (Jahre)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	k. A. 61,0 (33; 78)	k. A. 61,0 (33; 78)
<i>Altersgruppe 1 (Jahre), n (%)</i> < 65 Jahre ≥ 65 Jahre	89 (65,4) 47 (34,6)	80 (64,5) 44 (35,5)
<i>Altersgruppe 2 (Jahre), n (%)</i> < 75 Jahre ≥ 75 Jahre	131 (96,3) 5 (3,7)	120 (96,8) 4 (3,2)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	78 (57,4) 58 (42,6)	72 (58,1) 52 (41,9)
<i>Ethnische Herkunft, n (%)</i> asiatisch afroamerikanisch europäisch unbekannt andere	3 (2,2) 8 (5,9) 109 (80,1) 10 (7,4) 6 (4,4)	3 (2,4) 6 (4,8) 99 (79,8) 10 (8,1) 6 (4,8)
<i>Region, n (%)</i> EMEA Nordamerika Lateinamerika Asien/Pazifik	k. A.	k. A.
<i>Krankheitsdauer (Jahre)</i> Zeit von Diagnose bis Infusion mit Ide-Cel, Median (min; max)	k. A.	5,9 (1,0; 17,9)
<i>ECOG-PS, n (%)</i> 0 1 2 ²⁾	57 (41,9) 76 (55,9) 3 (2,2)	54 (43,5) 67 (54,0) 3 (2,4)
<i>Zytogenetische Risikogruppe zu Baseline³⁾, n (%)</i> Hohes Risiko Kein hohes Risiko Unbekannt oder nicht berichtet	45 (33,1) 70 (51,5) 21 (15,4)	44 (35,5) 63 (50,8) 17 (13,7)

Studie KarMMA Charakterisierung der zulassungskonformen Teilpopulation	Leukapherese- Analyse-Set N = 136	Ide-Cel- Population N = 124
<i>Messbare Erkrankung⁴⁾, n (%)</i>		
Ja	118 (86,8)	118 (95,2)
Nein	6 (4,4)	6 (4,8)
Unbekannt oder nicht berichtet	12 (8,8)	0
<i>ISS-Stadium zu Baseline (abgeleitet)⁵⁾, n (%)</i>		
Stadium I	49 (36,0)	48 (38,7)
Stadium II	52 (38,2)	47 (37,9)
Stadium III	35 (25,7)	29 (23,4)
<i>Revidiertes ISS-Stadium zu Baseline (abgeleitet)⁶⁾, n (%)</i>		
Stadium I	14 (10,3)	14 (11,3)
Stadium II	94 (69,1)	87 (70,2)
Stadium III	25 (18,4)	20 (16,1)
Unbekannt oder nicht berichtet	3 (2,2)	3 (2,4)
<i>Tumorlast (basierend auf CD138+-Plasmazellen aus Knochenmarkbiopsie), n (%)</i>		
Niedrig (< 50 %)	61 (44,8)	56 (45,2)
Hoch (≥ 50 %)	67 (49,3)	62 (50,0)
Unbekannt oder nicht berichtet	8 (5,9)	6 (4,8)
<i>BCMA-Expression des Tumors, n (%)</i>		
< 50% BCMA+	3 (2,2)	3 (2,4)
≥ 50% BCMA+	105 (77,2)	105 (84,7)
Unbekannt oder nicht berichtet	28 (20,6)	16 (12,9)
<i>Vorliegen von extramedullärem Plasmozytom, n (%)</i>		
Ja	52 (38,2)	50 (40,3)
Nein	81 (59,6)	74 (59,7)
Unbekannt oder nicht berichtet	3 (2,2)	0
<i>Knochenläsionen, n (%)</i>		
Ja	117 (86,0)	106 (85,5)
Nein	16 (11,8)	15 (12,1)
Unbekannt oder nicht berichtet	3 (2,2)	3 (2,4)
<i>Thrombozytenzahl (10⁹/l)</i>		
Median (min; max)	129,5 (6; 370)	130 (6; 370)
<i>Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregimen⁷⁾</i>		
Median (min; max)	6,0 (3; 17)	6,0 (3; 16)
<i>Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregimen, n (%)</i>		
3	16 (11,8)	15 (12,1)
4	19 (14,0)	18 (14,5)
5	23 (16,9)	22 (17,7)
6	24 (17,6)	22 (17,7)
≥ 7	54 (39,7)	47 (37,9)
<i>Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregimen pro Jahr seit Diagnose⁷⁾, n (%)</i>		
Median (min; max)	0,9 (0,4; 3,8)	0,9 (0,4; 3,8)
<i>Vorausgegangene Myelom-Therapien pro Jahr seit Diagnose, n (%)</i>		
≤ 1	N = 124 66 (48,5)	66 (53,2)
> 1	58 (42,6)	58 (46,8)
Unbekannt oder nicht berichtet	12 (8,8)	0

Studie KarMma Charakterisierung der zulassungskonformen Teilpopulation	Leukapherese- Analyseset N = 136	Ide-Cel- Population N = 124
<i>Vorausgegangene autologe Stammzellentransplantationen⁸⁾, n (%)</i>		
Ja	127 (93,4)	116 (93,5)
1	81 (59,6)	75 (60,5)
> 1	46 (33,8)	41 (33,1)
Nein	9 (6,6)	8 (6,5)
<i>Refraktäritätsstatus, n (%)</i>		
IMiD	134 (98,5)	122 (98,4)
PI	122 (89,7)	112 (90,3)
Anti-CD38-Antikörper	127 (93,4)	116 (93,5)
Daratumumab	117 (86,0)	106 (85,5)
Doppel-refraktär (IMiD und PI)	120 (88,2)	110 (88,7)
Dreifach-refraktär (IMiD, PI und Anti-CD38-Antikörper)	113 (83,1)	104 (83,9)
Penta-refraktär (Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib und Daratumumab)	36 (26,5)	32 (25,8)
<i>Refraktär auf die letzte Therapie, n (%)</i>		
Ja	136 (100,0)	124 (100,0)
Nein	0	0
<i>Beta-2-Mikroglobulin (mg/l)</i>		
Median (min; max)	4,1 (1,3; 32)	3,6 (1,3; 32)
<i>Baseline-Albumin (g/dl)</i>		
Median (min; max)	3,7 (1,6; 5,0)	3,7 (1,6; 5,0)
<i>Korrigiertes Serum-Calcium (mmol/l), N</i>		N = 117
Median (min; max)	2,4 (2,0; 10,7)	2,4 (2,1; 10,7)
<i>Laktat-Dehydrogenase-Werte (LDH) (U/l)</i>		
Median (min; max)	217 (78; 2150)	211,5 (93; 2150)
<i>Kreatinin-Clearance (mmol/l)</i>		
Median (min; max)	84,4 (35,5; 485,5)	81,8 (35,4; 250,2)

¹⁾ Baseline ist definiert als der letzte Verfügbare Wert vor Verabreichung der ersten Dosis LDC, falls nicht anders spezifiziert. Angaben aus Modul 4 des Nutzendossiers.

²⁾ ECOG-PS von ≤ 1 als Einschlusskriterium, 3 Personen hatten einen ECOG-PS < 2 beim Screening, verschlechterten sich jedoch anschließend auf ECOG-PS 2 zu Baseline vor Beginn der LDC.

³⁾ Ein hohes zytogenetisches 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]).

⁴⁾ Bestimmt durch das IRC nach den IMWG Kriterien bestimmt.

⁵⁾ Das ISS-Stadium wurde anhand der Baseline-Werte von Albumin und $\beta 2$ -Mikroglobulin abgeleitet.

⁶⁾ Das revidierte ISS-Stadium wurde anhand des ISS-Stadiums zu Baseline, der zytogenetischen Anomalie und der Serum-Laktat-Dehydrogenase abgeleitet.

⁷⁾ Die Induktion mit oder ohne hämatopoetischer Stammzelltransplantation und mit oder ohne Erhaltungstherapie wurde als ein Regime angesehen.

⁸⁾ Personen, die zuvor ein allogenes Stammzellentransplantat erhalten hatten, wurden anhand der Eignungskriterien gemäß Studienprotokoll ausgeschlossen; daher bezogen sich alle in der Studie gesammelten Informationen über frühere Stammzellentransplantationen auf vorangegangene autologe Stammzellentransplantationen.

Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EMEA: Europa, Naher Osten und Afrika (Wirtschaftsraum); Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IMiD: Immunmodulator; k. A.: keine Angabe; IRC: Independent Response Committee; ISS: International Staging System; LDC: Konditionierende Chemotherapie; PI: Proteasominhibitor; SD: Standardabweichung.

In Tabelle 18 sind die Charakteristika der Studienpopulation der Studie CRB-401 zu Baseline, definiert als der letzte verfügbare Wert vor Verabreichung der ersten Dosis LDC, für das Leukapherese-Analyseset und die Ide-Cel-Population aufgeführt. Im Median waren die Patientinnen und Patienten 61 Jahre alt, der Anteil männlicher Personen überwog leicht. Informationen zur geographischen Herkunft liegen nicht vor, der überwiegende Teil war jedoch europäischer Abstammung. Die Test-

personen befanden sich überwiegend in ECOG-PS 1 (74 %). Ein hohes zytogenetisches Risiko zu Baseline hatten 29 % und 62 % wiesen Knochenläsionen auf. Auch in Studie CRB-401 handelt es sich um eine stark vorbehandelte Population, die bereits bis zu 18 Myelom-Therapieregimen erhalten hatte, im Median waren es 6. 90 % aller Personen der Ide-Cel-Population waren refraktär auf die letzte Therapie. Für das Leukapherese-Analyseset liegen keine Daten vor. Dreifach-refraktär (IMiD, PI und Anti-CD38-Antikörper) auf die im Zulassungsstatus von Ide-Cel erforderlichen Vorbehandlungen waren 76 % der Testpersonen. Abgesehen vom mittleren Alter, dass in der Ide-Cel-Population etwa 5 Jahre geringer war, verglichen mit dem Leukapherese-Analyseset, sind auch für Studie CRB-401 keine Unterschiede zwischen den betrachteten Populationen evident.

Tabelle 18: Charakterisierung der zulassungskonformen Teilpopulation der Studie CRB-401 zu Baseline¹⁾

Studie CRB-401 Charakterisierung der zulassungskonformen Teilpopulation	Leukapherese- Analyseset N = 42	Ide-Cel- Population N = 38
Alter (Jahre) Mittelwert (SD) Median (min; max)	59,7 (9,0) 61,0 (37; 80)	54,4 (11,6) 61,0 (37; 74)
Altersgruppe 1 (Jahre), n (%) < 65 Jahre ≥ 65 Jahre	28 (66,7) 14 (33,3)	25 (65,8) 13 (34,2)
Altersgruppe 2 (Jahre), n (%) < 75 Jahre ≥ 75 Jahre	41 (97,6) 1 (2,4)	38 (100,0) 0
Geschlecht, n (%) männlich weiblich	26 (61,9) 16 (38,1)	23 (60,5) 15 (39,5)
Ethnische Herkunft, n (%) asiatisch afroamerikanisch kaukasisch andere	1 (2,4) 2 (4,8) 38 (90,5) 1 (2,4)	1 (2,6) 2 (5,3) 35 (92,1) 0
Krankheitsdauer (Jahre) Zeit von Diagnose bis Infusion mit Ide-Cel, Median (min; max)	k. A.	5,4 (0,8; 35,7)
ECOG-PS, n (%) 0 1 2 ²⁾	10 (23,8) 31 (73,8) 1 (2,4)	9 (23,7) 28 (73,7) 1 (2,6)
Zytogenetische Risikogruppe zu Baseline³⁾, n (%) Hohes Risiko Kein hohes Risiko Unbekannt oder nicht berichtet	12 (28,6) 21 (50,0) 9 (21,4)	10 (26,3) 20 (52,6) 8 (21,1)
Messbare Erkrankung⁴⁾, n (%) Ja Nein Unbekannt oder nicht berichtet	37 (88,1) 1 (2,4) 4 (9,5)	37 (97,4) 1 (2,6) n. a.

Studie CRB-401 Charakterisierung der zulassungskonformen Teilpopulation	Leukapherese- Analyseset N = 42	Ide-Cel- Population N = 38
<i>Revidiertes ISS-Stadium zu Baseline (abgeleitet), n (%)</i>		
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)
<i>Tumorlast (Knochenmarkbiopsie CD138+-Plasmazellen), n (%)⁵⁾</i>		
Niedrig (< 50 %)	25 (59,5)	24 (63,2)
Hoch (≥ 50 %)	16 (38,1)	14 (36,8)
Unbekannt oder nicht berichtet	1 (2,4)	0
<i>BCMA-Expression des Tumors, n (%)</i>		
< 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)
<i>Vorliegen von extramedullärem Plasmozytom, n (%)⁶⁾</i>		
Ja	18 (42,9)	17 (44,7)
Nein	24 (57,1)	21 (55,3)
<i>Knochenläsionen, n (%)⁶⁾</i>		
Ja	26 (61,9)	25 (65,8)
Nein	7 (16,7)	7 (18,4)
Unbekannt oder nicht berichtet	9 (21,4)	6 (15,8)
<i>Thrombozytenzahl (10⁹/l)</i>		
Median (min; max)	k. A.	k. A.
Vorausgegangene Karzinom-Therapien, n (%)	k. A.	6 (15,8)
<i>Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregimen⁷⁾</i>		
Median (min; max)	6,0 (2, 18)	6,0 (3, 18)
<i>Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregimen, n (%)⁷⁾</i>		
≤ 6	23 (54,8)	22 (57,9)
> 6	19 (45,2)	16 (42,1)
3	k. A.	6 (15,8)
4	k. A.	8 (21,1)
5	k. A.	1 (2,6)
6	k. A.	7 (18,4)
7	k. A.	2 (5,3)
> 7	k. A.	14 (36,8)
<i>Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregimen pro Jahr seit Diagnose, n (%)</i>		
Median (min; max)	k. A.	1,41 (0,4; 5,1)
<i>Vorausgegangene Myelom-Therapien pro Jahr seit Diagnose, n (%)</i>		
≤ 1	14 (33,3)	14 (36,8)
> 1	24 (57,1)	24 (63,2)
Unbekannt oder nicht berichtet	4 (9,5)	n. a.
<i>Vorausgegangene autologe Stammzellentransplantationen, n (%)</i>		
Ja	39 (92,9)	35 (92,1)
1	29 (69,0)	26 (68,4)
> 1	10 (23,9)	9 (23,7)
Vorausgegangene Strahltherapie, n (%)	k. A.	17 (44,7)

Studie CRB-401 Charakterisierung der zulassungskonformen Teilpopulation	Leukapherese- Analyseset N = 42	Ide-Cel- Population N = 38
<i>Refraktäritätsstatus, n (%)⁷⁾</i>		
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)
<i>Refraktär auf die letzte Therapie, n (%)</i>		
Ja	n. a.	34 (89,5)
Nein		4 (10,5)
<i>Beta-2-Mikroglobulin (mg/l)</i>		
Median (min; max)	k. A.	k. A.
<i>Baseline-Albumin (g/dl)</i>		
Median (min; max)	3,8 (2,3; 4,9)	3,8 (2,4; 4,5)
<i>Korrigiertes Serum-Calcium (mmol/l)</i>		
Median (min; max)	k. A.	k. A.
<i>Laktat-Dehydrogenase-Werte (LDH) (U/l)</i>		
Median (min; max)	k. A.	k. A.
<i>Kreatinin-Clearance (mmol/l)</i>		
Median (min; max)	80,7 (12,2; 206,8)	82,8 (27,5; 206,8)

¹⁾ Baseline ist definiert als der letzte verfügbare Wert vor Verabreichung der ersten Dosis LDC, falls nicht anders spezifiziert.

²⁾ ECOG-PS von ≤ 1 als Einschlusskriterium, 1 Personen hatte einen ECOG-PS < 2 beim Screening, verschlechterte sich jedoch anschließend auf ECOG-PS 2 zu Baseline vor Beginn der LDC.

³⁾ Ein hohes zytogenetisches Risiko wurde definiert als positive in eine der folgenden FISH-Proben: 1del17p13, t(14;16) oder t(4;14).

⁴⁾ Bestimmt durch das IRC nach Kriterium im Protokoll.

⁵⁾ Die Tumorlast wurde anhand des Anteils der CD138+-Plasmazellen oder des Anteils an Plasmazellen in der Knochenmarksbioptie bestimmt, je nachdem was höher war. Wenn keiner der beiden Werte verfügbar war, wurde der prozentuale Anteil der Plasmazellen bei der Knochenmarkentnahme zu Studienbeginn verwendet.

⁶⁾ 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.

⁷⁾ Einschließlich erhaltener allogener Stammzelltransplantation. Als „k. A.“ berichtet, bei Personen ohne Ide-Cel-Infusion.

⁸⁾ Müssen im Fall mehrerer Therapien nicht im selben Regime sein. Exposition mit der Studienmedikation

Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; IMiD: Immunmodulator; k. A.: keine Angabe; IRC: Independent Response Committee; ISS: International Staging System; LDC: Konditionierende Chemotherapie; n. a.: nicht angegeben; PI: Proteasominhibitor; SD: Standardabweichung.

Exposition mit der Studienmedikation

Wie Tabelle 19 zu entnehmen ist, wurden 124 Personen in Studie KarMMa mit Ide-Cel behandelt, wobei 70 (56 %) eine Zieldosis von 300×10^6 CAR-positive T-Zellen erhalten haben und 54 (44 %) 450×10^6 CAR-T-Zellen. Angaben zur durchschnittlichen Dosis der tatsächlich erhaltenen CAR-positive T-Zellen konnten für die zulassungskonforme Teilpopulation nicht identifiziert werden. Alle tatsächlich behandelten Personen erhielten die entsprechende LDC. Darüber hinaus erhielten 108 Personen der Ide-Cel-Population eine Myelom-Brückentherapie. Angaben zu den hierfür eingesetzten Therapien bzw. zur Dauer der Myelom-Brückentherapie liegen nicht vor.

Tabelle 19: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der Studie KarMMa, zulassungskonforme Ide-Cel-Population (Datenschnitt 20.12.2020)

Studie KarMMa Exposition mit der Studienmedikation	Ide-Cel-Population N = 124
Personen mit Leukapherese, n (%)	124 (100)
Myelom-Brückentherapie, n (%) ¹⁾ Medikationen > 10 % der Testpersonen	108 (87,1) k. A.
<i>Dauer der Brückentherapie</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	k. A. k. A.
Personen mit LDC, n (%) Cyclophosphamid Fludarabin	124 (100) 124 (100) 124 (100)
<i>Dauer der Exposition mit LDC, (%)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	3,0 (0,0) 3,0 (3; 3)
<i>Durchschnittliche Dosis (Anzahl der positiven CAR-T-Zellen x 10⁶)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	k. A. k. A.
<i>Zieldosis (Anzahl der positiven CAR-T-Zellen x 10⁶), n (%)</i> 300 x 10 ⁶ CAR-positive T-Zellen 450 x 10 ⁶ CAR-positive T-Zellen	70 (56,4) 54 (43,5)
Personen mit erneuter Behandlung mit Ide-Cel	29 (23,4)

¹⁾ Zusätzlich dazu erhielten 7 weitere Personen aus dem Leukapherese-Analyseset eine Myelom-Brückentherapie.

Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; k. A.: keine Angabe; LDC: Konditionierende Chemotherapie; SD: Standardabweichung.

In Studie CRB-401 erhielten 38 Personen eine Infusion mit Ide-Cel mit einer Zieldosis von 450 x 10⁶ CAR-positiven T-Zellen. Die tatsächlich erhaltene durchschnittliche Dosis entspricht 444,5 CAR-positiven T-Zellen. Im Vergleich zu Studie KarMMa war der Anteil der Personen mit einer Myelom-Brückentherapie etwas niedriger (55 %), wobei am häufigsten Dexamethason und Cyclophosphamid eingesetzt wurden.

Tabelle 20: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der Studie CRB-401, zulassungskonforme Ide-Cel-Population (Datenschnitt 07.04.2020)

Studie CRB-401 Exposition mit der Studienmedikation	Ide-Cel-Population N = 38
Personen mit Leukapherese, n (%)	38 (100)
Myelom-Brückentherapie, n (%) ¹⁾ Medikationen > 10 % der Testpersonen Dexamethason Cyclophosphamid Bortezomib Carfilzomib	21 (55,3) 20 (52,6) 7 (18,4) 5 (13,2) 5 (13,2)
<i>Dauer der Brückentherapie</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	k. A.
Personen mit LDC, n (%) Cyclophosphamid Fludarabin	38 (100) 38 (100) 38 (100)

Studie CRB-401 Exposition mit der Studienmedikation	Ide-Cel-Population N = 38
<i>Dauer der Exposition mit LDC</i>	
Mittelwert (SD)	3,0 (0,0)
Median (min; max)	3,0 (3; 3)
<i>Durchschnittliche Dosis (Anzahl der positiven CAR-T-Zellen x10⁶)</i>	
Mittelwert (SD)	444,5 (49,1)
Median (min; max)	450,9 (205; 499)
Personen mit erneuter Behandlung mit Ide-Cel	7 (18,4)

¹⁾ Brückenherapie vor der ersten Infusion mit Ide-Cel. Anti-Myelom-Therapien, die zwischen Leukapherese und LDC begonnen wurden oder die vor Leukapherese begonnen und danach fortgesetzt wurden.

²⁾ Gemäß Studienunterlagen erhielt eine weitere Person eine Myelom-Brückentherapie, die keine Infusion mit Ide-Cel erhielt.

Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; k. A.: keine Angabe; LDC: Konditionierende Chemotherapie; SD: Standardabweichung.

Begleitmedikation

Angaben zu Begleitmedikationen oder Begleitmedikationen von Interesse in der Studie KarMMA konnten für die zulassungskonforme Teilpopulation nicht identifiziert werden. Bezogen auf die gesamte Ide-Cel-Population nahmen alle Personen mindestens eine Begleitmedikation von Interesse ein, dabei am häufigsten Antibiotika (97 %), Virostatika (95 %), koloniestimulierende Faktoren (88 %), Antimykotika (63 %), intravenöse Immunglobuline (62 %) und Antizytokine (55 %).

Begleitmedikationen von Interesse in der Studie CRB-401 sind in Tabelle 21 aufgelistet und definiert als jegliche Medikation bzw. Prozedur, die vor der Infusion mit Ide-Cel begonnen und nach der Infusion fortgesetzt wurde oder die nach der Infusion initiiert wurde. Die Selektion bestimmter Begleitmedikationen/Begleitinterventionen von Interesse war im SAP definiert. Für das Leukapherese-Analyseset liegen keine Daten vor.

Tabelle 21: Begleitmedikation von Interesse bei > 20 % der mit Ide-Cel behandelten Population¹⁾ in Studie CRB-401 (Datenschnitt 07.04.2020)

Studie CRB-401 Begleitmedikation²⁾ von Interesse nach Verabreichung der Ide-Cel-Infusion	Ide-Cel-Population N = 38 n (%)
Erhalt einer Begleitmedikation von Interesse	38 (100)
Antizytokin-Medikamente Tocilizumab	14 (36,8) 14 (36,8)
Antibiotika Levofloxacin Sulfamethoxazol; Trimethoprim Cerepim Vancomycin Azithromycin	38 (100) 22 (57,9) 15 (39,5) 16 (42,1) 14 (36,8) 10 (26,3)
Antimykotika Fluconazol	18 (47,4) 12 (31,6)
Antiprotozoika Atovaquon	10 (26,3) 8 (21,1)
Virostatika Aciclovir	38 (100) 37 (97,4)
Koloniestimulationsfaktor Filgrastim	31 (81,6) 31 (81,6)

Studie CRB-401 Begleitmedikation²⁾ von Interesse nach Verabreichung der Ide-Cel-Infusion	Ide-Cel-Population N = 38 n (%)
Kortikosteroide Dexamethason	15 (39,5) 9 (23,7)
Intravenöse Immunglobuline Immunoglobuline	22 (57,9) 21 (55,3)
Thrombopoietin (TPO) mimetics	2 (5,3)
Andere	6 (15,8)
Nicht medikamentöse Begleitinterventionen von Interesse	23 (68,4)
Thrombozytentransfusion	9 (23,7)
Transfusion von Erythrozyten-Konzentrat	25 (65,8)

¹⁾ Gemäß Studienbericht.

²⁾ Arzneimittel, deren Einnahme nicht im Protokoll festgehalten ist und die entweder bei Erhalt der Infusion mit Ide-Cel eingenommen oder im Anschluss daran initiiert wurden. Arzneimittel nach WHO Drug Global B3, Version A März 2019.

Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; WHO: Weltgesundheitsorganisation.

Folgetherapien

Angaben zu Anti-Myelom-Folgetherapien in der Studie KarMMA konnten für die zulassungskonforme Teilpopulation nicht identifiziert werden. Bezogen auf die gesamte Ide-Cel-Population nahmen 53 % der Testpersonen mindestens eine Folgetherapie ein, dabei am häufigsten Kortikosteroide (45 %), PI (37 %), Alkylanzien (24 %) und IMiD (24 %).

In Tabelle 22 sind die Anti-Myelom-Folgetherapien in der Studie CRB-401 dargestellt. Zum Datenschnitt vom 07.04.2020 erhielten 42 % aller mit Ide-Cel behandelten Personen eine Folgetherapie. Zu berücksichtigen ist, dass eine Progression nach Monat 6 ein Grund für die Beendigung der Studie war, sodass fraglich ist, wie vollständig Folgetherapien in der Studie CRB-401 erfasst wurden. Für das Leukapherese-Analyseset liegen keine Daten vor.

Tabelle 22: Anti-Myelom-Folgetherapien in Studie CRB-401, zulassungskonforme Ide-Cel-Teilpopulation (Datenschnitt 07.04.2020)

Studie CRB-401 Anti-Myelom-Folgetherapien	Ide-Cel-Population N = 38 n (%)
Erhalt einer Folgetherapie, n (%)	16 (42,1)
Anzahl an Folgetherapien, n (%)	k. A.
Art der Folgetherapien > 10 % der Testpersonen, n (%) ¹⁾	
Dexamethason	14 (36,8)
Pomalidomid	9 (23,7)
Bortezomib	7 (18,4)
Carfilzomib	6 (15,8)
Daratumumab	7 (18,2)
Cyclophosphamid	5 (13,2)
Cisplatin	4 (10,5)
Nivolumab	4 (10,5)
Etoposid	4 (10,5)

¹⁾ Nach WHO-Drug Global B3 März 2019.

Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; WHO: Weltgesundheitsorganisation.

3.2 Mortalität

Studie KarMMa

Für das Leukapherese-Analyseset wurde das Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses berechnet. Bis zum Datenschnitt vom 20.12.2020 verstarben 51 % des Leukapherese-Analysesets. Die mediane Überlebensdauer liegt bei 23,3 Monaten (95%-KI: [20,2; 32,1]). Angaben zu den Zensierungsgründen liegen nicht vor. Die mediane Nachbeobachtungsdauer wird mit 19,9 Monaten angegeben. Zu Monat 12 liegt das mittels Kaplan-Meier geschätzte Gesamtüberleben bei 76 % und zu Monat 24 bei 50 %.

Tabelle 23: Gesamtüberleben in Studie KarMMa, zulassungskonformes Leukapherese-Analyseset (Datenschnitt: 20.12.2020)¹⁾

Studie KarMMa Gesamtüberleben	Leukapherese- Analyseset N = 136
Tod, n (%)	69 (50,7)
Zensierungen, n (%)	67 (49,3)
Lebend	k. A.
Lost to Follow-up	k. A.
Beobachtungszeit (in Monaten), Median (min, max) ²⁾	19,9 (k. A.; k. A.)
Überlebensdauer (in Monaten), Median [95%-KI] ³⁾	23,3 [20,2; 32,1]
Gesamtüberleben zu Monat 3 (in Prozent), KM-Schätzer (SE) ⁴⁾	94,8 (1,9)
Gesamtüberleben zu Monat 6 (in Prozent), KM-Schätzer (SE) ⁴⁾	87,1 (2,9)
Gesamtüberleben zu Monat 9 (in Prozent), KM-Schätzer (SE) ⁴⁾	80,7 (3,5)
Gesamtüberleben zu Monat 12 (in Prozent), KM-Schätzer (SE) ⁴⁾	75,8 (3,8)
Gesamtüberleben zu Monat 15 (in Prozent), KM-Schätzer (SE) ⁴⁾	68,3 (4,2)
Gesamtüberleben zu Monat 18 (in Prozent), KM-Schätzer (SE) ⁴⁾	63,9 (4,3)
Gesamtüberleben zu Monat 21 (in Prozent), KM-Schätzer (SE) ⁴⁾	56,9 (4,5)
Gesamtüberleben zu Monat 24 (in Prozent), KM-Schätzer (SE) ⁴⁾	49,8 (4,6)

¹⁾ Angaben basierend auf Modul 4 des Nutzendossiers. Keine entsprechende Ausgabe der Statistik-Software in den Unterlagen enthalten.

²⁾ Gemäß Angaben im Studienbericht sind Daten zum Gesamtüberleben aus den Langzeit-Follow-up-Studien (LTF-305 und GC-LTFU-001) in den Ergebnissen zum Gesamtüberleben enthalten. Weitere Angaben diesbezüglich konnten nicht identifiziert werden.

³⁾ Die mediane Überlebensdauer umfasst im Leukapherese-Analyseset die Zeit von der Aufnahme in die Studie bzw. der Leukapherese bis Tod oder Zensierung. Personen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts lebten, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert. Ausnahme bildeten Personen, die nach dem Datenschnitt nachweislich lebten oder verstorben waren. Diese wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.

⁴⁾ Berechnete Wahrscheinlichkeit, dass eine Person zum gegebenen Zeitpunkt ereignisfrei ist. Die Schätzer werden in 3 Monatsintervallen berichtet und mit den Standardfehlern anhand der Greenwood Formel berechnet [32]. Die Schätzer nach Monat 24 werden aufgrund der vielen Zensierungen nicht berichtet.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier; SE: Standardfehler.

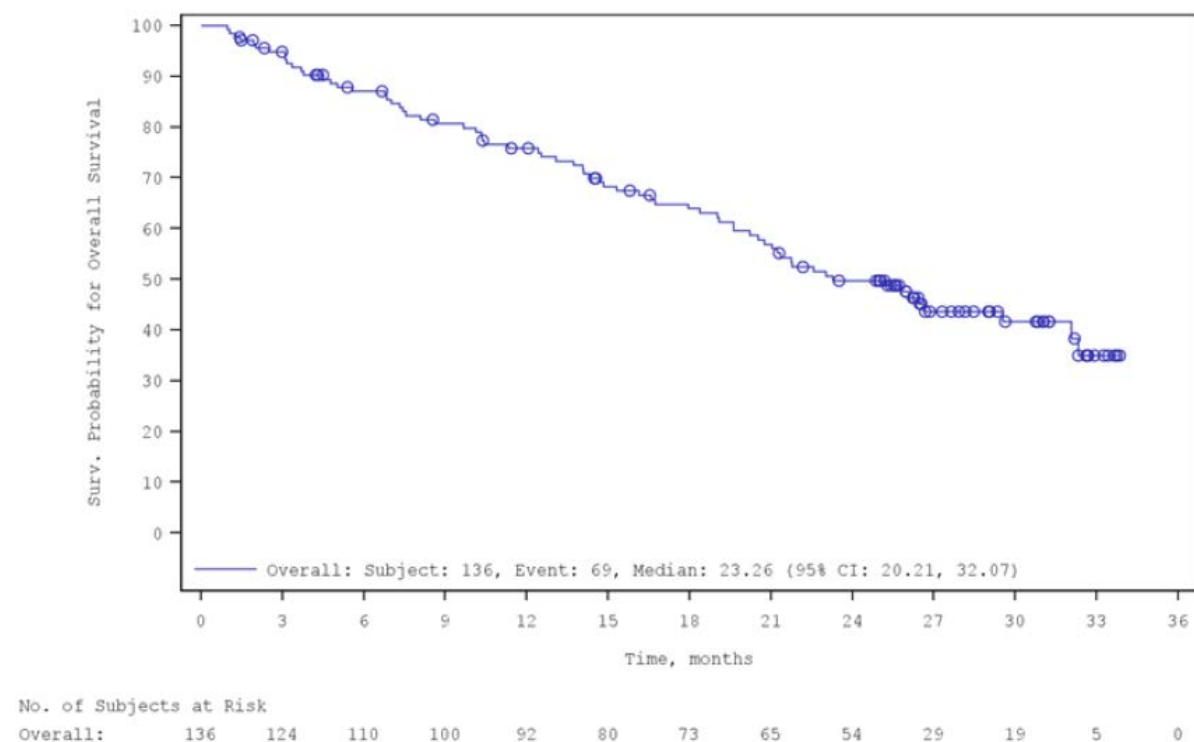


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben im Leukapherese-Analyseset (Datenschnitt: 21.12.2020), übernommen aus Modul 4 des Nutzendossier

3.3 Morbidität

EQ-5D-VAS

Eine Erhebung des EQ-5D-VAS in der Nachbeobachtungsphase bei Personen, die keine Infusion mit Ide-Cel erhielten, war nicht vorgesehen. Die Auswertungen des pU beziehen sich auf das PRO-Analyseset, definiert als alle Personen der Ide-Cel-Population mit mindestens einer PRO-Erhebung zu Baseline und nach Baseline (n = 122). Von allen mit Ide-Cel behandelten Personen weicht diese Population lediglich um 2 Personen ab.

Zur Berechnung der Rücklaufquoten zieht der pU in Modul 4 zum einen die mit Ide-Cel behandelte Population (n = 124) heran. Hier liegt die Rücklaufquote bereits bei der Erhebung zu Monat 3 (67 %) unter 70 %. Zum anderen werden als Bezugspopulation alle mit Ide-Cel behandelten Personen berücksichtigt, die sich zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Studie befanden. Nach dieser Berechnung liegt die Rücklaufquote erstmals zu Monat 9 (65 %) unter 70 %. Rücklaufquoten bezogen auf alle Personen, die zum jeweiligen Datenschnitt noch am Leben waren, konnten nicht identifiziert werden. Angaben dazu, wie viele Personen aus der mit Ide-Cel behandelten Population zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt des EQ-5D-VAS noch am Leben waren, als Basis für die Berechnung der Rücklaufquoten, liegen nicht vor. Es ist davon auszugehen, dass die Rücklaufquote bezogen auf alle zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch lebenden Personen zwischen Monat 2 und Monat 9 erstmals 70 % unterschreitet. Unter Berücksichtigung dieser Angaben werden die Ergebnisse bis zur Visite an Monat 3 nach Infusion mit Ide-Cel dargestellt.

Bei Screening wurde im Mittel ein Wert von 71 Punkten auf der VAS angegeben. Auf Basis der Responderschwelle von 15 Punkten zeigte sich zu Monat 3 bei 14 Personen (17 %) eine Verbesse-

rung und bei 6 (7 %) eine Verschlechterung, bezogen auf alle Rückläufe zu diesem Zeitpunkt. Ergänzend werden im Anhang Responderanalysen für eine Responseschwelle von mindestens 7 und mindestens 10 Punkten berichtet.

Tabelle 24: Responderanalysen der EQ-5D-VAS mit einer Responderschwelle ≥ 15 Punkte in Studie KarMMa, zulassungskonformes PRO-Analyseset (Datenschnitt: 21.12.2020)

Studie KarMMa Responderanalysen der EQ-5D-VAS¹⁾ – Veränderung um ≥ 15 Punkte	PRO-Analyseset N = 122
Screening ²⁾ , n	117
Mittelwert (SD)	70,9 (17,8)
Median (min; max)	75 (20; 100)
Monat 3, n ³⁾	84
Verbesserung um ≥ 15 Punkte, n (%)	14 (16,7)
Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, n (%)	6 (7,1)

¹⁾ Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einem besseren Gesundheitszustand.

²⁾ Ist die Screening-Erhebung fehlend, wird die Erhebung zu Baseline berücksichtigt.

³⁾ Prozentualer Anteil bezogen auf alle Personen mit Angaben zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt. Da zu Monat 4 die geschätzte Rücklaufquote unter 70 % lag, werden keine Ergebnisse ab Monat 4 dargestellt.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions; PRO: Patient-Reported Outcome; SD: Standardabweichung.

Krankheitssymptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

Bezogen auf die Analysepopulation und die Rücklaufquoten im EORTC QLQ-C30 besteht eine vergleichbare Datenlage und Problematik zur EQ-5D-VAS (siehe vorangegangener Abschnitt). Folglich werden ausschließlich Daten bis zur Visite an Monat 3 nach Infusion mit Ide-Cel dargestellt.

Die Ergebnisse für Verbesserungen und Verschlechterungen in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte im Vergleich zur Screening-Visite sind in Tabelle 25 dargestellt. Über alle Symptomskalen hinweg („Fatigue“, „Schmerzen“, „Übelkeit/Erbrechen“) haben sich etwas mehr Personen verbessert als verschlechtert. Bei den einzelnen Symptom-Items ist kein einheitlicher Trend zu erkennen. So traten Verschlechterungen beim Symptom „Appetitverlust“ häufiger auf als Verbesserungen. In den Items „Dyspnoe“, „Schlaflosigkeit“ und „Obstipation“ gaben die Testpersonen dagegen häufiger eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte an.

Tabelle 25: Responderanalysen der EORTC QLQ-C30-Symptomskalen mit einer Responderschwelle ≥ 10 Punkte in Studie KarMMa, zulassungskonformes PRO-Analyseset (Datenschnitt: 21.12.2020)

Studie KarMMa Responderanalysen EORTC QLQ-C30¹⁾ – Veränderung um ≥ 10 Punkte	PRO-Analyseset N = 122
Fatigue	
Screening ²⁾ , n	117
Mittelwert (SD)	34,3 (22,1)
Median (min, max)	33,3 (0; 100)
Monat 3, n ³⁾	84
Verbesserung um ≥ 10 Punkte, n (%)	37 (44,0)
Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, n (%)	20 (23,8)

Studie KarMma Responderanalysen EORTC QLQ-C30¹⁾ – Veränderung um ≥ 10 Punkte	PRO-Analyseset N = 122
Schmerzen	
Screening ²⁾ , n	117
Mittelwert (SD)	27,6
Median (min, max)	33,3 (0; 100)
Monat 3, n ³⁾	84
Verbesserung um ≥ 10 Punkte, n (%)	37 (44,0)
Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, n (%)	21 (25,0)
Übelkeit/Erbrechen	
Screening ²⁾ , n	117
Mittelwert (SD)	5,6 (10,9)
Median (min, max)	0 (0; 67)
Monat 3, n ³⁾	84
Verbesserung um ≥ 10 Punkte, n (%)	12 (14,3)
Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, n (%)	9 (10,7)
Dyspnoe	
Screening ²⁾ , n	117
Mittelwert (SD)	15,7 (23,0)
Median (min, max)	0 (0; 100)
Monat 3, n ³⁾	84
Verbesserung um ≥ 10 Punkte, n (%)	16 (19,0)
Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, n (%)	9 (10,7)
Schlaflosigkeit	
Screening ²⁾ , n	117
Mittelwert (SD)	27,1 (27,0)
Median (min, max)	33,3 (0; 100)
Monat 3, n ³⁾	84
Verbesserung um ≥ 10 Punkte, n (%)	22 (26,2)
Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, n (%)	15 (17,9)
Appetitverlust	
Screening ²⁾ , n	117
Mittelwert (SD)	13,4 (24,4)
Median (min, max)	0 (0; 100)
Monat 3, n ³⁾	84
Verbesserung um ≥ 10 Punkte, n (%)	14 (16,7)
Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, n (%)	21 (25,0)
Obstipation	
Screening ²⁾ , n	117
Mittelwert (SD)	12,5 (22,6)
Median (min, max)	0 (0; 100)
Monat 3, n ³⁾	84
Verbesserung um ≥ 10 Punkte, n (%)	18 (21,4)
Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, n (%)	9 (10,7)

Studie KarMMa Responderanalysen EORTC QLQ-C30 ¹⁾ – Veränderung um ≥ 10 Punkte	PRO-Analyseset N = 122
Diarrhö	
Screening ²⁾ , n	117
Mittelwert (SD)	13,4 (20,1)
Median (min, max)	0 (0; 67)
Monat 3, n ³⁾	84
Verbesserung um ≥ 10 Punkte, n (%)	13 (15,5)
Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, n (%)	14 (16,7)

¹⁾ Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einer schwereren Krankheitssymptomatik.

²⁾ Ist die Screening-Erhebung fehlend, wird die Erhebung zu Baseline berücksichtigt.

³⁾ Prozentualer Anteil bezogen auf alle Personen mit Angaben zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt. Da zu Monat 4 die geschätzte Rücklaufquote unter 70 % lag (siehe Abschnitt 3.3) werden keine Ergebnisse ab Monat 4 dargestellt.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; PRO: Patient-Reported Outcome; SD: Standardabweichung.

Krankheitssymptomatik mittels EORTC QLQ-MY20

Auch bei den Auswertungen der Symptomskalen des EORTC QLQ-MY20 sind die Rücklaufquoten und die Analysepopulation vergleichbar zu den Ergebnissen der EQ-5D-VAS, und es werden die Ergebnisse bis Monat 3 für die Nutzenbewertung herangezogen.

In der Subskala „Krankheitssymptome“ gaben 38 % aller Patientinnen und Patienten, für die ein ausgefüllter Fragebogen zu Monat 3 vorlag, eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Screening an. Verschlechtert hatten sich 18 %. In der Auswertung zur Subskala „Nebenwirkungen“ zu Monat 3 zeigte sich nur einen geringer Anteil der Patientenpopulation verändert, wobei Verbesserungen und Verschlechterungen ausgeglichen waren.

Tabelle 26: Responderanalysen der EORTC QLQ-MY20-Symptomskalen mit einer Responder-schwelle ≥ 10 Punkte in Studie KarMMa, zulassungskonformes PRO-Analyseset (Datenschnitt: 21.12.2020)

Studie KarMMa Responderanalysen EORTC QLQ-MY20 ¹⁾ – Veränderung um ≥ 10 Punkte	PRO-Analyseset N = 122
Krankheitssymptome	
Screening ²⁾ , n	117
Mittelwert (SD)	68,9 (18,0)
Median (min, max)	66,7 (25; 100)
Monat 3, n ³⁾	84
Verbesserung um ≥ 10 Punkte, n (%)	32 (38,1)
Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, n (%)	15 (17,9)
Nebenwirkungen	
Screening ²⁾ , n	117
Mittelwert (SD)	77,6 (19,9)
Median (min, max)	80 (20; 100)
Monat 3, n ³⁾	84
Verbesserung um ≥ 10 Punkte, n (%)	12 (14,3)
Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, n (%)	11 (13,1)

¹⁾ Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einer schwereren Krankheitssymptomatik.

²⁾ Ist die Screening-Erhebung fehlend, wird die Erhebung zu Baseline berücksichtigt.

³⁾ Prozentualer Anteil bezogen auf alle Personen mit Angaben zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt. Da zu Monat 4 die geschätzte Rücklaufquote unter 70 % lag (siehe Abschnitt 3.3) werden keine Ergebnisse ab Monat 4 dargestellt.

Abkürzungen: EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; PRO: Patient-Reported Outcome; SD: Standardabweichung.

3.4 Lebensqualität

Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Die Ergebnisse der Funktions- und Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30 sind Tabelle 27 zu entnehmen. Hinsichtlich der Rücklaufquoten und der Patientenpopulation in den Auswertungen wird auf Abschnitt 3.3 verwiesen. Aufgrunddessen werden die Ergebnisse nur bis Monat 3 dargestellt. Über alle Subskalen hinweg zeigt sich, dass etwas mehr Personen eine Verbesserung um die Relevanzschwelle von 10 Punkten angegeben haben als eine Verschlechterung. Am deutlichsten fielen die Unterschiede bei der kognitiven (28 vs. 13 Personen) und der emotionalen Funktion aus (24 vs. 7 Personen) aus.

Tabelle 27: Responderanalysen der EORTC QLQ-C30-Lebensqualitätsskalen mit einer Responder-schwelle ≥ 10 Punkte in Studie KarMMA, zulassungskonformes PRO-Analyseset (Datenschnitt: 21.12.2020)

Studie KarMMA Responderanalysen EORTC QLQ-C30¹⁾ – Veränderung um ≥ 10 Punkte	PRO-Analyseset N = 122
Globaler Gesundheitszustand / Globale Lebensqualität	
Screening ²⁾ , n	117
Mittelwert (SD)	68,9 (18,0)
Median (min, max)	66,7 (25; 100)
Monat 3, n ³⁾	84
Verbesserung um ≥ 10 Punkte, n (%)	19 (22,6)
Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, n (%)	13 (15,5)
Körperliche Funktion	
Screening ²⁾ , n	117
Mittelwert (SD)	77,6 (19,9)
Median (min, max)	80 (20; 100)
Monat 3, n ³⁾	84
Verbesserung um ≥ 10 Punkte, n (%)	24 (28,6)
Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, n (%)	16 (19,0)
Rollenfunktion	
Screening ²⁾ , n	117
Mittelwert (SD)	72,9 (25,8)
Median (min, max)	66,7 (0; 100)
Monat 3, n ³⁾	84
Verbesserung um ≥ 10 Punkte, n (%)	28 (33,3)
Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, n (%)	23 (27,4)
Kognitive Funktion	
Screening ²⁾ , n	117
Mittelwert (SD)	83,3 (17,5)
Median (min, max)	83,3 (33; 100)
Monat 3, n ³⁾	84
Verbesserung um ≥ 10 Punkte, n (%)	28 (33,3)
Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, n (%)	13 (15,5)

Studie KarMMa Responderanalysen EORTC QLQ-C30 ¹⁾ – Veränderung um ≥ 10 Punkte	PRO-Analyseset N = 122
Emotionale Funktion	
Screening ²⁾ , n	117
Mittelwert (SD)	78,1 (21,0)
Median (min, max)	83,3 (0; 100)
Monat 3, n ³⁾	84
Verbesserung um ≥ 10 Punkte, n (%)	24 (28,6)
Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, n (%)	7 (8,3)
Soziale Funktion	
Screening ²⁾ , n	117
Mittelwert (SD)	69,8 (25,6)
Median (min, max)	66,7 (0,100)
Monat 3, n ³⁾	84
Verbesserung um ≥ 10 Punkte, n (%)	29 (34,5)
Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, n (%)	21 (25,0)

¹⁾ Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einer besseren Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität.

²⁾ Ist die Screening-Erhebung fehlend, wird die Erhebung zu Baseline berücksichtigt.

³⁾ Prozentualer Anteil bezogen auf alle Personen mit Angaben zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt. Da zu Monat 4 die geschätzte Rücklaufquote unter 70 % lag (siehe Abschnitt 3.3) werden keine Ergebnisse ab Monat 4 dargestellt.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; PRO: Patient-Reported Outcome; SD: Standardabweichung.

Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-MY20

Analog zu den vorangegangenen Abschnitten werden auch für die Subskalen zur Lebensqualität des EORTC QLQ-M20 lediglich Daten bis zur Visite an Monat 3 nach Infusion mit Ide-Cel dargestellt.

Von einer veränderten Körperwahrnehmung berichtete nur ein geringer Anteil des PRO-Analysesets mit Rücklauf zu Monat 3. Ausgehend von relativ niedrigen Mittelwerten (MW) zu Screening bei der „Zukunftsperspektive“, gaben über die Hälfte (56 %) der Patientinnen und Patienten mit einem Rücklauf zu Monat 3 eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte an, deutlich häufiger als Verschlechterungen (17 %).

Tabelle 28: Responderanalysen der EORTC QLQ-MY20-Lebensqualitätsskalen mit einer Responder-schwelle ≥ 10 Punkte in Studie KarMMa, zulassungskonformes PRO-Analyseset (Datenschnitt: 21.12.2020)

Studie KarMMa Responderanalysen EORTC QLQ-MY20 ¹⁾ – Veränderung um ≥ 10 Punkte	PRO-Analyseset N = 122
Körperwahrnehmung	
Screening ²⁾ , n	117
Mittelwert (SD)	78,3 (30,7)
Median (min, max)	100 (0; 100)
Monat 3, n ³⁾	84
Verbesserung um ≥ 10 Punkte, n (%)	16 (19,0)
Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, n (%)	12 (14,3)

Studie KarMMa Responderanalysen EORTC QLQ-MY20¹⁾ – Veränderung um ≥ 10 Punkte	PRO-Analyseset N = 122
Zukunftsperspektive	
Screening ²⁾ , n	117
Mittelwert (SD)	60,5 (25,0)
Median (min, max)	66,7 (0; 100)
Monat 3, n ³⁾	84
Verbesserung um ≥ 10 Punkte, n (%)	47 (56,0)
Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, n (%)	14 (16,7)

¹⁾ Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einer besseren Lebensqualität.

²⁾ Ist die Screening-Erhebung fehlend, wird die Erhebung zu Baseline berücksichtigt.

³⁾ Prozentualer Anteil bezogen auf alle Personen mit Angaben zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt. Da zu Monat 4 die geschätzte Rücklaufquote unter 70 % lag (siehe Abschnitt 3.3) werden keine Ergebnisse ab Monat 4 dargestellt.

Abkürzungen: EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; PRO: Patient-Reported Outcome; SD: Standardabweichung.

3.5 Sicherheit

Studie KarMMa

Die Häufigkeit der UE in Studie KarMMa ist in Tabelle 29 für den Datenschnitt vom 21.12.2020 zusammengefasst. Bei der Darstellung der UE werden 3 Zeiträume separate betrachtet:

- Leukapherese bis zum Beginn LDC unter Berücksichtigung aller Personen im Leukapherese-Analyseset mit einer medianen Beobachtungsdauer von 1,1 Monaten (MW: 1,2).
- LDC bis zur Infusion mit Ide-Cel bei allen Personen mit einer Ide-Cel-Infusion, mit einer medianen Beobachtungsdauer von 5 Tagen (MW: 5,2).
- Ab Infusion mit Ide-Cel bis zum Ende des Follow-up, mit einer medianen Beobachtungsdauer von 20,1 Monaten (MW: 18,2).

Die dargestellten UE beziehen sich auf die initiale Ide-Cel-Infusion; UE, die ab Erhalt einer LDC für eine erneute Behandlung mit Ide-Cel aufgetreten sind, werden in den Auswertungen nicht berücksichtigt. Alle berichteten Analysen zur Sicherheit der Studie KarMMa beinhalten gemäß Studienunterlagen auch Daten aus der Langzeit-Follow-up-Studie GC-LTFU-001, mit einem Datenschnitt vom 21.12.2020, für diejenigen Personen, die aus Studie KarMMa übergangen. In den Langzeit-Follow-up-Studien wurden ausschließlich UE mit einem möglichen Bezug zur erhaltenen Ide-Cel-Infusion berichtet.

Mindestens ein UE trat bei allen Personen (100 %) nach der Infusion mit Ide-Cel auf sowie bei 86 % zwischen LDC und Infusion mit Ide-Cel und 53 % nach Leukapherese. Dabei sind neben Unterschieden in den Beobachtungszeiträumen der betrachteten Perioden auch Unterschiede bei der Erhebung zu berücksichtigen. UE mit einem Schweregrad ≥ 3 wurden ebenfalls bei fast allen Personen (99 %) nach Infusion mit Ide-Cel beobachtet und SUE ereigneten sich bei 69 %. Eine Person brach die Studie vor Erhalt von Ide-Cel aufgrund von UE ab.

Tabelle 29: Zusammenfassung der UE in Studie KarMMa¹⁾, zulassungskonforme Teilpopulation (Datenschnitt: 21.12.2020)

Studie KarMMa Zusammenfassung der UE⁵⁾	Leukapherese bis LDC²⁾ (Leukapherese- Analyseset) N = 136 n (%)	LDC bis Ide-Cel-Infusion (Ide-Cel- Population) N = 124 n (%)	Ide-Cel-Infusion bis Ende FUP³⁾ (Ide-Cel- Population) N = 124 n (%)
Personen mit mindestens einem...			
UE	72 (52,9)	107 (86,3)	124 (100)
UE CTCAE-Grad ≥ 3 ⁴⁾	48 (35,3)	67 (54,0)	123 (99,2)
SUE	30 (22,1)	8 (6,5)	86 (69,4)

¹⁾ UE, die bei oder nach einer erneuten Ide-Cel-Infusion aufgetreten sind, wurden nicht berücksichtigt. Durch das Prüfpersonal identifizierte Anzeichen und Symptome von Neurotoxizität wurden als UE kodiert und in die Auswertungen integriert. Angaben aus Modul 4 des Nutzendossiers.

²⁾ Vor LDC werden ausschließlich interventionsbezogener UE und jegliche SUE erfasst.

³⁾ Nach Erhalt der 1. Dosis LDC wurden UE nur bis einschließlich Monat 6 nach Infusion mit Ide-Cel vollständig erfasst. Im Anschluss daran wurden lediglich UE $\geq$ Grad 3, SUE und UESI bis Monat 24 oder dem Studienende erfasst. Bei Personen ohne Progression wurden ab Monat 24 alle UE $\geq$ Grad 3, SUE und UESI jeweils mit Bezug zur Studienmedikation bis zum Ende der Studienteilnahme oder Progression für bis zu 5 Jahre erfasst. Personen, die innerhalb der 24 Monate eine Krankheitsprogression erlitten, verblieben in der Studie bis Monat 24. Daten aus der Langzeit-Follow-up-Studie GC-LTFU-001 enthalten (Datenschnitt 21.12.2020)

⁴⁾ Der Schweregrad des Zytokin-Freisetzungssyndroms wurde nach dem überarbeiteten Graduierungssystem von Lee et al. (2014) [35] beurteilt. Bei allen anderen UE erfolgte die Festlegung des Schweregrads anhand CTCAE (Version 4.03), bzw. falls ein UE nach CTCAE eingestuft werden konnte entsprechend der Schwere nach mild (Grad 1), moderat (Grad 2), schwer (Grad 3), lebensbedrohlich (Grad 4) oder tödlich (Grad 5).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FUP: Follow-up; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; LDC: Konditionierende Chemotherapie; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.

Studie CRB-401

Die Häufigkeit an UE der Studie CRB-401 ist in Tabelle 30 für den Datenschnitt vom 07.04.2020 zusammengefasst. Analog zu Studie KarMMa werden folgende 3 Zeiträume separat betrachtet:

- Leukapherese bis zum Beginn der LDC mit einer medianen Beobachtungsdauer von 1,0 Monaten (MW: 1,1).
- LDC bis zur Infusion mit Ide-Cel bei allen Personen mit einer Ide-Cel-Infusion, mit einer medianen Beobachtungsdauer von 5 Tagen (MW: 5,1).
- Ab Infusion mit Ide-Cel bis zum Ende des Follow-up, mit einer medianen Beobachtungsdauer von 11,3 Monaten (MW: 13,3).

In Studie CRB-401 wurden alle UE vom Screening bis 24 Monate nach Infusion mit Ide-Cel erfasst. Ausgenommen davon waren Personen mit Krankheitsprogression, die jedoch mindestens bis Monat 6 nachbeobachtet wurden. Die dargestellten UE beziehen sich auf die initiale Ide-Cel-Infusion; UE, die ab Erhalt einer LDC für eine erneute Behandlung mit Ide-Cel aufgetreten sind, werden in den Auswertungen nicht berücksichtigt. Bei allen Testpersonen, die mit Ide-Cel behandelt wurden trat mindestens ein UE auf, 97 % erlitten schwere UE und 76 % SUE. Eine Person brach die Studie vor Erhalt von Ide-Cel aufgrund von UE ab.

Tabelle 30: Zusammenfassung der UE in Studie CRB-401¹⁾, zulassungskonforme Teilpopulation
(Datenschnitt: 07.04.2020)

Studie CRB-401 Zusammenfassung der UE²⁾	Leukapherese bis LDC (Leukapherese- Analyseset) N = 42 n (%)	LDC bis Ide-Cel-Infusion (Ide-Cel- Population) N = 38 n (%)	Ide-Cel-Infusion bis Ende FUP²⁾ (Ide-Cel- Population) N = 38 n (%)
Personen mit mindestens einem...			
UE	31 (73,8)	37 (97,4)	38 (100,0)
UE CTCAE-Grad $\geq 3^4)$	13 (31,0)	25 (65,8)	37 (97,4)
SUE	7 (16,7)	1 (2,6)	29 (76,3)

¹⁾ Daten aus Teil A und Teil B der Studie CRB-401 kombiniert. UE, die zu oder nach einer erneuten Behandlung mit Ide-Cel aufgetreten sind, wurden nicht berücksichtigt. Angaben aus Modul 4 des Nutzendossiers.

²⁾ Alle UE ab Leukapherese bis 24 Monate nach Infusion mit Ide-Cel oder bis zur Krankheitsprogression wurden vollständig erfasst. Nach Protokoll-Amendment 5.0 wurden im Fall einer Krankheitsprogression vor Monat 6 alle UE bis Monat 6 nach Infusion mit Ide-Cel berichtet. Nach Monat 24 wurde die Erfassung auf UE $\geq$ Grad 3, SUE und UESI beschränkt. Bei Personen, die in die Langzeit-Follow-up-Studien übergangen wurden UE in LTF-305 analog zu CRB-401 erhoben, wobei „verspätet“ eintretende UE und UESI zusätzlich jährlich von Monat 60 bis Jahr 15 erfasst werden sollten. In Studie CG-LTFU-001 werden alle UE mit einem möglichen Bezug zur Studienmedikation für bis zu 15 Jahre erhoben.

³⁾ Der Schweregrad des Zytokin-Freisetzungssyndroms wurde nach dem überarbeiteten Graduierungssystem von Lee et al. (2014) [35] beurteilt. Bei allen anderen UE erfolgte die Festlegung des Schweregrads anhand CTCAE (Version 4.03).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FUP: Follow-up; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; LDC: Konditionierende Chemotherapie; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.

Unerwünschte Ereignisse

Studie KarMMa

UE jeglichen Schweregrads nach Systemorganklasse und PT Term in der Studie KarMMa sind in Tabelle 31 aufgelistet. Zu den Preferred Terms, die nach einer Infusion mit Ide-Cel bei mehr als 50 % der Testpersonen auftraten zählen „Neutropenien“ (91 %), „Zytokin-Freisetzungssyndrom“ (85 %), „Anämie“ (69 %) und „Thrombozytopenie“ (63 %). Insbesondere die genannten PT unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ traten bereits nach der Leukapherese bzw. nach der LDC häufig auf.

Tabelle 31: UE mit Inzidenz ≥ 10 % in Studie KarMMa¹⁾, zulassungskonforme Teilpopulation
(Datenschnitt: 21.12.2020)

Studie KarMMa UE mit Inzidenz ≥ 10 % MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Leukapherese bis LDC²⁾ (Leukapherese- Analyseset) N = 136 n (%)	LDC bis Ide-Cel-Infusion (Ide-Cel- Population) N = 124 n (%)	Ide-Cel-Infusion bis Ende FUP³⁾ (Ide-Cel- Population) N = 124 n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	41 (30,1)	70 (56,5)	120 (96,8)
Neutropenie	15 (11,0)	38 (30,6)	113 (91,1)
Anämie	24 (17,6)	36 (29,0)	86 (69,4)
Thrombozytopenie	23 (16,9)	28 (22,6)	78 (62,9)
Leukopenie	-	31 (25,0)	52 (41,9)

Studie KarMMa UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	Leukapherese bis LDC ²⁾ (Leukapherese- Analyseaset) N = 136 n (%)	LDC bis Ide-Cel-Infusion (Ide-Cel- Population) N = 124 n (%)	Ide-Cel-Infusion bis Ende FUP ³⁾ (Ide-Cel- Population) N = 124 n (%)
Lymphopenie	-	25 (20,2)	34 (27,4)
Febrile Neutropenie	-	-	19 (15,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (11,8)	68 (54,8)	94 (75,8)
Brechreiz	-	44 (35,5)	36 (29,0)
Diarrhö	-	-	43 (34,7)
Obstipation	-	19 (15,3)	21 (16,9)
Erbrechen	-	-	20 (16,1)
Erkrankungen des Immunsystems	-	-	110 (88,7)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	-	-	105 (84,7)
Hypogammaglobulinämie	-	-	26 (21,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	-	25 (20,2)	100 (80,6)
Fatigue	-	-	43 (34,7)
Fieber	-	-	32 (25,8)
Asthenie	-	-	17 (13,7)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	-	-	20 (16,1)
Ödem peripher	-	-	18 (14,5)
Schüttelfrost	-	-	13 (10,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	17 (12,5)	33 (26,6)	95 (76,6)
Hypokaliämie	-	-	45 (36,3)
Hypophosphatämie	-	-	38 (30,6)
Hypokalzämie	-	-	34 (27,4)
Appetit vermindert	-	-	27 (21,8)
Hypomagnesiämie	-	-	29 (23,4)
Hyponatriämie	-	-	23 (18,5)
Hypoalbuminämie	-	-	20 (16,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	-	-	87 (70,2)
Infektion der oberen Atemwege	-	-	19 (15,3)
Pneumonie	-	-	16 (12,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	16 (11,8)	14 (11,3)	73 (58,9)
Rückenschmerzen	-	-	17 (13,7)
Arthralgie	-	-	17 (13,7)
Knochenschmerzen	-	0	14 (11,3)

Studie KarMMa UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	Leukapherese bis LDC ²⁾ (Leukapherese- Analyseset) N = 136 n (%)	LDC bis Ide-Cel-Infusion (Ide-Cel- Population) N = 124 n (%)	Ide-Cel-Infusion bis Ende FUP ³⁾ (Ide-Cel- Population) N = 124 n (%)
Erkrankungen des Nervensystems	-	23 (18,5)	69 (55,6)
Kopfschmerzen	-	14 (11,3)	26 (21,0)
Schwindelgefühl	-	-	17 (13,7)
Untersuchungen	-	15 (12,1)	69 (55,6)
Aspartataminotransferase erhöht	-	-	21 (16,9)
Alaninaminotransferase erhöht	-	-	17 (13,7)
Gewicht erniedrigt	-	-	17 (13,7)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	-	-	17 (13,7)
C-reaktives Protein erhöht	-	-	15 (12,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	-	-	63 (50,8)
Husten	-	-	23 (18,5)
Psychiatrische Erkrankungen	-	-	46 (37,1)
Angst	-	-	13 (10,5)
Verwirrheitszustand	-	-	17 (13,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	-	-	44 (35,5)
Gefäßerkrankungen	-	-	37 (29,8)
Hypotonie	-	-	21 (16,9)
Hypertonie	-	-	13 (10,5)
Herzerkrankungen	-	-	32 (25,8)
Tachykardie	-	-	18 (14,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	-	-	28 (22,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	-	-	25 (20,2)
Augenerkrankungen	-	-	18 (14,5)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten u. Polypen)	-	-	15 (12,1)

¹⁾ UE, die zu oder nach einer erneuten Ide-Cel-Infusion aufgetreten sind, wurden nicht berücksichtigt. Durch das Prüfpersonal identifizierte Anzeichen und Symptome von Neurotoxizität wurden als UE kodiert und in die Auswertungen integriert. Angaben aus Modul 4 des Nutzendossiers.

²⁾ Vor LDC wurden ausschließlich interventionsbezogene UE und jegliche SUE erfasst.

³⁾ Nach Erhalt der 1. Dosis LDC wurden UE nur bis einschließlich Monat 6 nach Infusion mit Ide-Cel vollständig erfasst. Im Anschluss daran wurden lediglich UE $\geq$ Grad 3, SUE und UESI bis Monat 24 oder dem Studienende erfasst. Bei Personen ohne Progression wurden ab Monat 24 alle UE $\geq$ Grad 3, SUE und UESI jeweils mit Bezug zur Studienmedikation bis zum Ende der Studienteilnahme oder Progression für bis zu 5 Jahre erfasst.

Abkürzungen: -: Inzidenz $< 10\%$; FUP: Follow-up; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; LDC: Konditionierende Chemotherapie; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.

Studie CRB-401

UE jeglichen Schweregrads nach Systemorganklasse und PT in der Studie CRB-401 sind in Tabelle 32 dargestellt. Hier waren folgende PT nach einer Infusion mit Ide-Cel bei mehr als 50 % der Personen zu verzeichnen: „Neutropenien“ (92 %), „Zytokin-Freisetzungssyndrom“ (92 %), „Anämie“ (79 %), „Thrombozytopenie“ (76 %), „Leukopenie“ (61 %) und „Fatigue“ (53 %). Die genannten PT unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ traten bereits nach der Leukapherese bzw. nach der LDC häufig auf.

Tabelle 32: UE mit Inzidenz ≥ 10 % in Studie CRB-401¹⁾, zulassungskonforme Teilpopulation (Datenschnitt: 07.04.2020)

Studie CRB-401 UE mit Inzidenz ≥ 10 % <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	Leukapherese bis LDC (Leukapherese- Analyseset) N = 42 n (%)	LDC bis Ide-Cel-Infusion (Ide-Cel- Population) N = 38 n (%)	Ide-Cel-Infusion bis Ende FUP ²⁾ (Ide-Cel- Population) N = 38 n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	18 (42,9)	27 (71,1)	35 (92,1)
Neutropenie	9 (21,4)	11 (28,9)	35 (92,1)
Anämie	9 (21,4)	17 (44,7)	30 (78,9)
Thrombozytopenie	9 (21,4)	6 (15,8)	29 (76,3)
Leukopenie	-	15 (39,5)	23 (60,5)
Lymphopenie	6 (14,3)	15 (39,5)	16 (42,1)
Febrile Neutropenie	-	-	6 (15,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (19,0)	20 (52,6)	35 (92,1)
Brechreiz	-	16 (42,1)	17 (44,7)
Diarrhö	-	-	18 (47,4)
Erbrechen	-	-	12 (31,6)
Obstipation	-	-	13 (34,2)
Abdominalschmerz	-	-	7 (18,4)
Erkrankungen des Immunsystems	-	-	35 (92,1)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	-	-	35 (92,1)
Hypogammaglobulinaemia	-	-	5 (13,2)
Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (28,6)	11 (28,9)	33 (86,8)
Fatigue	5 (11,9)	5 (13,2)	20 (52,6)
Fieber	-	-	15 (39,5)
Ödem peripher	-	4 (10,5)	13 (34,2)
Schüttelfrost	-	-	10 (26,3)
Asthenie	-	-	4 (10,5)

Studie CRB-401 UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	Leukapherese bis LDC (Leukapherese- Analyseaset) N = 42 n (%)	LDC bis Ide-Cel-Infusion (Ide-Cel- Population) N = 38 n (%)	Ide-Cel-Infusion bis Ende FUP ²⁾ (Ide-Cel- Population) N = 38 n (%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	11 (26,2)	19 (50,0)	31 (81,6)
Hypokaliämie	-	8 (21,1)	15 (39,5)
Hypophosphatämie	-	-	16 (42,1)
Hypokalzämie	-	4 (10,5)	12 (31,6)
Hypoalbuminämie	-	5 (13,2)	11 (28,9)
Hyperglykämie	-	4 (10,5)	9 (23,7)
Appetit vermindert	-	4 (10,5)	6 (15,8)
Hypomagnesiämie	-	-	7 (18,4)
Hyponatriämie	-	-	8 (21,1)
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenmarkerkrankungen	6 (14,3)	5 (13,2)	29 (76,3)
Arthralgie	-	-	14 (36,8)
Rückenschmerzen	-	-	7 (18,4)
Schmerzen des Muskel- und Skelett- systems	-	-	5 (13,2)
Schmerz in einer Extremität	-	-	5 (13,2)
Myalgie	-	-	4 (10,5)
Muskuloskelettale Beschwerden	n. a.	-	4 (10,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	-	4 (10,5)	29 (76,3)
Infektion der oberen Atemwege	-	-	13 (34,2)
Harnwegsinfektion	-	-	7 (18,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (19,0)	-	30 (78,9)
Husten	-	-	17 (44,7)
Nasenverstopfung	-	-	10 (26,3)
Dyspnoe	-	-	6 (15,8)
Husten mit Auswurf	-	-	6 (15,8)
Hypoxie	-	-	6 (15,8)
Epistaxis	-	-	5 (13,2)
Schmerzen im Oropharynx	-	-	5 (13,2)
Erkrankungen des Nervensystems	9 (21,4)	8 (21,1)	26 (68,4)
Kopfschmerzen	-	6 (15,8)	12 (31,6)
Schwindelgefühl	-	-	8 (21,1)
Neurotoxizität	-	-	6 (15,8)
Synkope	-	-	4 (10,5)

Studie CRB-401 UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	Leukapherese bis LDC (Leukapherese- Analyseset) N = 42 n (%)	LDC bis Ide-Cel-Infusion (Ide-Cel- Population) N = 38 n (%)	Ide-Cel-Infusion bis Ende FUP ²⁾ (Ide-Cel- Population) N = 38 n (%)
Tremor	n. a.	-	4 (10,5)
Untersuchungen	5 (11,9)	5 (13,2)	24 (63,2)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	-	-	7 (18,4)
Kreatinin im Blut erhöht	-	-	4 (10,5)
Gewicht erniedrigt	-	-	5 (13,2)
Transaminasen erhöht	-	-	5 (13,2)
Gewicht erhöht	-	-	4 (10,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	-	-	15 (39,5)
Ausschlag	-	-	4 (10,5)
Gefäßerkrankungen	-	-	19 (50,0)
Hypertonie	-	-	8 (21,1)
Hypotonie	-	-	4 (10,5)
Herzerkrankungen	-	-	13 (34,2)
Tachykardie	-	-	6 (15,8)
Psychiatrische Erkrankungen	-	-	12 (31,6)
Schlafstörung	-	-	5 (13,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	-	-	11 (28,9)
Augenerkrankungen	-	-	9 (23,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	-	-	8 (21,1)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	-	-	6 (15,8)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten u. Polypen)	-	-	7 (18,4)

¹⁾ Daten aus Teil A und Teil B der Studie CRB-401 kombiniert. UE, die zu oder nach einer erneuten Ide-Cel-Behandlung aufgetreten sind, wurden nicht berücksichtigt. Angaben aus Modul 4 des Nutzendossiers.

²⁾ Alle UE ab Leukapherese bis 24 Monate nach Infusion mit Ide-Cel oder bis zur Krankheitsprogression wurden vollständig erfasst. Nach Protokoll-Amendment 5.0 wurden im Fall einer Krankheitsprogression vor Monat 6 alle UE bis Monat 6 nach Infusion mit Ide-Cel berichtet. Nach Monat 24 wurde die Erfassung auf UE $\geq$ Grad 3, SUE und UESI beschränkt. Bei Personen die in die Langzeit-Follow-up-Studien übergangen wurden UE in Studie LTF-305 analog zu Studie CRB-401 erhoben, wobei „verspätet“ eintretende UE und UESI zusätzlich jährlich von Monat 60 bis Jahr 15 erfasst werden sollten. In der Studie CG-LTFU-001 werden alle UE mit einem möglichen Bezug zur Studienmedikation für bis zu 15 Jahre erhoben.

Abkürzungen: -: Inzidenz < 10%; FUP: Follow-up; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; LDC: Konditionierende Chemotherapie; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Studie KarMMA

UE eines Schweregrads 3 oder höher nach Systemorganklasse und PT in der Studie KarMMA sind der Tabelle 33 zu entnehmen. Auch bei den schweren UE traten die PT unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ am häufigsten auf, sowohl nach Infusion mit Ide-Cel als auch in betrachteten Perioden nach der Lekapherese und der LDC.

Tabelle 33: Schwere UE mit Inzidenz $\geq 5\%$ in Studie KarMMA¹⁾, zulassungskonforme Teilpopulation (Datenschnitt: 21.12.2020)

Studie KarMMA Schwere UE mit Inzidenz $\geq 5\%$ MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Leukapherese bis LDC²⁾ (Leukapherese- Analyseset) N = 136 n (%)	LDC bis Ide-Cel-Infusion (Ide-Cel- Population) N = 124 n (%)	Ide-Cel-Infusion bis Ende FUP³⁾ (Ide-Cel- Population) N = 124 n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	32 (23,5)	63 (50,8)	119 (96,0)
Neutropenie	11 (8,1)	28 (22,6)	110 (88,7)
Anämie	15 (11,0)	25 (20,2)	74 (59,7)
Thrombozytopenie	14 (10,3)	19 (15,3)	64 (51,6)
Leukopenie	7 (5,1)	23 (18,5)	48 (38,7)
Lymphopenie	8 (5,9)	25 (20,2)	33 (26,6)
Febrile Neutropenie	-	-	18 (14,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (5,1)	-	42 (33,9)
Hypophosphatämie	-	-	20 (16,1)
Hypokalzämie	-	-	10 (8,1)
Hyponatriämie	-	-	7 (5,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (5,1)	-	33 (26,6)
Pneumonie	-	-	9 (7,3)
Sepsis	-	-	7 (5,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	-	-	25 (20,2)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	-	-	19 (15,3)
Untersuchungen	-	-	20 (16,1)
Erkrankungen des Nervensystems	-	-	12 (9,7)
Erkrankungen des Immunsystems	-	-	10 (8,1)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	-	-	7 (5,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	-	-	8 (6,5)
Gefäßerkrankungen	-	-	7 (5,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	8 (5,9)	-	-

¹⁾ UE, die zu oder nach einer erneuten Ide-Cel-Infusion aufgetreten sind, wurden nicht berücksichtigt. Durch das Prüfpersonal identifizierte Anzeichen und Symptome von Neurotoxizität wurden als UE kodiert und in die Auswertungen integriert. Der Schweregrad des Zytokin-Freisetzungssyndroms wurde nach dem überarbeiteten Graduierungssystem von Lee et al. (2014) [35] beurteilt. Bei allen anderen UE erfolgte die Festlegung des Schweregrads anhand CTCAE (Version 4.03). Angaben aus Modul 4 des Nutzendossiers.

²⁾ Vor LDC-Erfassung ausschließlich Interventionsbezogener UE und jegliche SUE.

³⁾ Bei Testpersonen ohne Progression wurden ab Monat 24 alle UE $\geq$ Grad 3, SUE und UESI jeweils mit Bezug zur Studienmedikation bis zum Ende der Studienteilnahme oder Progression für bis zu 5 Jahre erfasst.

Abkürzungen: -: Inzidenz < 5%; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; FUP: Follow-up; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; LDC: Konditionierende Chemotherapie; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.

Studie CRB-401

UE des Schweregrads 3 oder höher nach Systemorganklasse und PT in der Studie CRB-401 sind in Tabelle 34 dargestellt. Analog zur Studie KarMMA traten auch hier die PT unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ am häufigsten auf, sowohl nach Infusion mit Ide-Cel als auch in betrachteten Perioden nach der Lekapherese und der LDC. Darüber hinaus traten schwere UE des PT „Hypophosphatämie“ (24 %) am häufigsten auf.

Tabelle 34: Schwere UE mit Inzidenz $\geq$ 5 % in Studie CRB-401¹⁾, zulassungskonforme Teilpopulation (Datenschnitt: 07.04.2020)

Studie CRB-401 Schwere UE mit Inzidenz $\geq$ 5 % MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Leukapherese bis LDC (Leukapherese- Analyseset) N = 42 n (%)	LDC bis Ide-Cel-Infusion (Ide-Cel- Population) N = 38 n (%)	Ide-Cel-Infusion bis Ende FUP²⁾ (Ide-Cel- Population) N = 38 n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	11 (26,2)	24 (63,2)	35 (92,1)
Neutropenie	6 (14,3)	7 (18,4)	34 (89,5)
Anämie	3 (7,1)	7 (18,4)	24 (63,2)
Leukopenie	-	10 (26,3)	22 (57,9)
Thrombozytopenie	5 (11,9)	2 (5,3)	21 (55,3)
Lymphopenie	4 (9,5)	15 (39,5)	15 (39,5)
Febrile Neutropenie	3 (7,1)	-	5 (13,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	-	-	13 (34,2)
Hypophosphatämie	-	-	9 (23,7)
Hypokalzämie	-	-	2 (5,3)
Hyponatriämie	-	-	2 (5,3)
Hyperglykämie	-	-	2 (5,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	-	-	9 (23,7)
Infektion der oberen Atemwege	-	-	3 (7,9)
Pneumonie	-	-	2 (5,3)
Untersuchungen	-	-	10 (26,3)
Aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlängert	-	-	2 (5,3)
Phosphor im Blut erniedrigt	-	-	2 (5,3)

Studie CRB-401 Schwere UE mit Inzidenz $\geq 5\%$ <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	Leukapherese bis LDC (Leukapherese- Analyseaset) N = 42 n (%)	LDC bis Ide-Cel-Infusion (Ide-Cel- Population) N = 38 n (%)	Ide-Cel-Infusion bis Ende FUP ²⁾ (Ide-Cel- Population) N = 38 n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	-	-	5 (13,2)
Diarrhö	-	-	2 (5,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	-	-	6 (15,8)
Fatigue	-	-	3 (7,9)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	-	-	2 (5,3)
Gefäßerkrankungen	-	-	6 (15,8)
Hypertonie	-	-	5 (13,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	-	-	5 (13,2)
Hypoxie	-	-	3 (7,9)
Herzerkrankungen	-	-	3 (7,9)
Erkrankungen des Nervensystems	-	-	3 (7,9)
Synkope	-	-	2 (5,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	-	-	3 (7,9)
Erkrankungen des Immunsystems	-	-	3 (7,9)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	-	-	3 (7,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	-	-	3 (7,9)

¹⁾ Daten aus Teil A und Teil B der Studie CRB-401 kombiniert. UE, die zu oder nach einer erneuten Behandlung mit Ide-Cel aufgetreten sind, wurden nicht berücksichtigt. Angaben aus Modul 4 des Nutzendossiers. UE, die zu oder nach einer erneuten Ide-Cel-Infusion aufgetreten sind, wurden nicht berücksichtigt. Der Schweregrad des Zytokin-Freisetzungssyndroms wurde nach dem überarbeiteten Graduierungssystem von Lee et al. (2014) [35] beurteilt. Bei allen anderen UE erfolgte die Festlegung des Schweregrads anhand CTCAE (Version 4.03).

²⁾ In der Studie CG-LTFU-001 werden noch alle UE mit einem möglichen Bezug zur Studienmedikation für bis zu 15 Jahre erhoben.
Abkürzungen: -: Inzidenz < 5%; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; FUP: Follow-up; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; LDC: Konditionierende Chemotherapie; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Angaben zur Häufigkeit der aufgetretenen SUE nach Systemorganklassen und PT sind Tabelle 35 zu entnehmen. Nach Behandlung mit Ide-Cel traten UE der Systemorganklassen „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Erkrankungen des Immunsystems“ und „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ am häufigsten auf. Auf Ebene der PT wurden „Zytokin-Freisetzungssyndrom“ (16 %) und „Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes“ (15 %) am häufigsten beobachtet.

Tabelle 35: SUE mit Inzidenz ≥ 5 % in Studie KarMMA¹⁾, zulassungskonforme Teilpopulation (Datenschnitt: 21.12.2020)

Studie KarMMA SUE mit Inzidenz ≥ 5 % MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Leukapherese bis LDC²⁾ (Leukapherese- Analysest) N = 136 n (%)	LDC bis Ide-Cel-Infusion (Ide-Cel- Population) N = 124 n (%)	Ide-Cel-Infusion bis Ende FUP³⁾ (Ide-Cel- Population) N = 124 n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (5,1)	3 (2,4)	35 (28,2)
Pneumonie	-	-	12 (9,7)
Sepsis	-	-	7 (5,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	-	-	27 (21,8)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	-	-	19 (15,3)
Erkrankungen des Immunsystems	-	-	21 (16,9)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	-	-	20 (16,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	-	-	18 (14,5)
Febrile Neutropenie	-	-	7 (5,6)
Erkrankungen des Nervensystems	-	-	15 (12,1)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten u. Polypen)	-	-	11 (8,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	-	-	9 (7,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	7 (5,1)	-	-

¹⁾ UE, die zu oder nach einer erneuten Ide-Cel-Infusion aufgetreten sind, wurden nicht berücksichtigt. Durch das Prüfpersonal identifizierte Anzeichen und Symptome von Neurotoxizität wurden als UE kodiert und die Auswertungen integriert. Angaben aus Modul 4 des Nutzendossiers.

²⁾ Vor LDC Erfassung ausschließlich interventionsbezogener UE und jegliche SUE.

³⁾ Bei Personen ohne Progression wurden ab Monat 24 SUE mit Bezug zur Studienmedikation bis zum Ende der Studienteilnahme oder Progression für bis zu 5 Jahre erfasst.

Abkürzungen: -: Inzidenz < 5%; FUP: Follow-up; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; LDC: Konditionierende Chemotherapie; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Studie CRB-401

SUE nach Systemorganklassen und PT sind in Tabelle 36 aufgeführt. Nach Behandlung mit Ide-Cel traten UE der Systemorganklassen „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und „Erkrankungen des Immunsystems“ am häufigsten auf. Auf Ebene der PT wurden „Zytokin-Freisetzungssyndrom“ (18 %) und „Fieber“ (11 %) am häufigsten beobachtet.

Tabelle 36: SUE mit Inzidenz ≥ 5 % in Studie CRB-401¹⁾, zulassungskonforme Teilpopulation (Datenschnitt: 07.04.2020)

Studie CRB-401 SUE mit Inzidenz ≥ 5 % MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Leukapherese bis LDC (Leukapherese- Analyseset) N = 42 n (%)	LDC bis Ide-Cel-Infusion (Ide-Cel- Population) N = 38 n (%)	Ide-Cel-Infusion bis Ende FUP²⁾ (Ide-Cel- Population) N = 38 n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	-	-	9 (27,3)
Infektion der oberen Atemwege	-	-	2 (5,3)
Erkrankungen des Immunsystems	-	-	7 (18,4)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	-	-	7 (18,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	-	-	2 (5,3)
Febrile Neutropenie	-	-	2 (5,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	-	-	7 (18,4)
Fieber	-	-	4 (10,5)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	-	-	2 (5,3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten u. Polypen)	-	-	6 (15,8)
Herzerkrankungen	-	-	2 (5,3)
Erkrankungen des Nervensystems	-	-	2 (5,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	-	-	2 (5,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	-	-	2 (5,3)

¹⁾ Alle Personen, die Ide-Cel in einem Dosisbereich von 300 bis 450 x 10⁶ CAR-positiven T-Zellen erhalten haben (Ide-Cel-behandelte Population) bzw. für diesen Dosisbereich vorgesehen waren (Leukapherese-Analyseset); Daten aus Teil A und Teil B der Studie CRB-401 kombiniert. UE, die zu oder nach einer erneuten Ide-Cel-Infusion aufgetreten sind, wurden nicht berücksichtigt. Angaben aus Modul 4 des Nutzendossiers.

²⁾ In Studie CG-LTFU-001 werden lediglich alle UE mit einem möglichen Bezug zur Studienmedikation für bis zu 15 Jahre erhoben.

Abkürzungen: -: Inzidenz < 5 %; FUP: Follow-up; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; LDC: Konditionierende Chemotherapie; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Studie KarMMA

Die in Studienprotokoll und SAP präspezifizierten UESI sind für die Studie KarMMA in Tabelle 37 dargestellt. Nach Infusion mit Ide-Cel trat bei fast allen Personen (99 %) mindestens ein UESI auf und bei 90 bzw. 51 % ereigneten sich schwere bzw. schwerwiegende UESI. Zytopenien jeglichen Schweregrads erlitten 97 % aller mit Ide-Cel behandelten Personen und Infektionen 70 %. Für „Neurologische Toxizitäten“ liegen drei unterschiedliche Operationalisierungen vor. Ein UE der breiten Definition (UE nach PT innerhalb der Systemorganklassen „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Psychiatrische Erkrankungen“) erlitten 70 % der Personen nach Behandlung mit Ide-Cel. „Neurologische Toxizitäten“ nach der fokussierten Definition wurden bei 41 % beobachtet. Eine vom Prüfpersonal beobachtete Neurotoxizität trat bei 19 % aller behandelten Personen auf.

Tabelle 37: UE von besonderem Interesse in Studie KarMMA¹⁾, zulassungskonforme Teilpopulation (Datenschnitt: 21.12.2020)

Studie KarMMA UE von besonderem Interesse	Leukapherese bis LDC²⁾ (Leukapherese- Analyseset) N = 136 n (%)	LDC bis Ide-Cel-Infusion (Ide-Cel- Population) N = 124 n (%)	Ide-Cel-Infusion bis Ende FUP³⁾ (Ide-Cel- Population) N = 124 n (%)
Personen mit mindestens einem UESI unabhängig vom Schweregrad	54 (39,7)	78 (62,9)	123 (99,2)
Personen ≥ 1 schweres UESI ≥ Grad 3	39 (28,7)	69 (50,7)	122 (89,7)
Personen ≥ 1 schwerwiegendes UESI	14 (10,3)	6 (4,4)	69 (50,7)
Zytopenie – Gesamt	41 (30,1)	71 (57,3)	120 (96,8)
Zytopenie – Anämie	24 (17,6)	36 (29,0)	86 (69,4)
Zytopenie – Lymphopenie	9 (6,6)	25 (20,2)	37 (29,8)
Zytopenie – Neutropenie	17 (12,5)	49 (39,5)	117 (94,4)
Zytopenie – Thrombozytopenie	23 (16,9)	30 (24,2)	81 (65,3)
Zytopenie – Panzytopenie	0	0	3 (2,4)
Infektionen – Gesamt	13 (9,6)	8 (6,5)	87 (70,2)
Infektionen – akteriell	4 (2,9)	0	22 (17,7)
Pilzinfektionen	1 (0,7)	1 (0,8)	10 (8,1)
Infektionen – Erreger unspezifiziert	8 (5,9)	5 (4,0)	61 (49,2)
Infektionen – Viral	2 (1,5)	1 (0,8)	35 (28,2)
Neue Malignität	0	0	9 (7,3)
Makrophagenaktivierungssyndrom	0	0	4 (3,2)
Autoimmunerkrankungen	0	0	0

Studie KarMMa UE von besonderem Interesse	Leukapherese bis LDC²⁾ (Leukapherese- Analyseset) N = 136 n (%)	LDC bis Ide-Cel-Infusion (Ide-Cel- Population) N = 124 n (%)	Ide-Cel-Infusion bis Ende FUP³⁾ (Ide-Cel- Population) N = 124 n (%)
Neurologische Toxizität – Breit ⁴⁾	10 (7,4)	31 (25,0)	87 (70,2)
Neurologische Toxizität – Fokussiert ⁵⁾			51 (41,1) ⁶⁾
Grad 1			30 (24,2)
Grad 2	0	0	13 (9,7)
Grad 3			7 (5,6)
Grad 4			0
Grad 5			1 (0,8)
Zytokin-Freisetzungssyndrom			105 (84,7) ⁶⁾
Grad 1			60 (48,4)
Grad 2	0	0	38 (30,6)
Grad 3			5 (4,0)
Grad 4			1 (0,8)
Grad 5			1 (0,8)
Prüfpersonal berichtete Neurotoxizität (iiNT)			23 (18,5) ⁶⁾
Grad 1			11 (8,9)
Grad 2	k. A.	-	7 (5,6)
Grad 3			5 (4,0)
Grad 4			0
Grad 5			0

¹⁾ UE, die zu oder nach einer erneuten Ide-Cel-Infusion aufgetreten sind, wurden nicht berücksichtigt. Durch das Prüfpersonal identifizierte Anzeichen und Symptome von Neurotoxizität wurden als UE kodiert und die Auswertungen integriert.

²⁾ Erfassung ausschließlich interventionsbezogener UE und jegliche SUE vor LDC.

³⁾ Bei Personen ohne Progression wurden ab Monat 24 nur noch alle UE ≥ Grad 3, SUE und UESI jeweils mit Bezug zur Studienmedikation bis zum Ende der Studienteilnahme oder Progression für bis zu 5 Jahre erfasst.

⁴⁾ Alle UE nach PT innerhalb der Systemorganklassen „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Psychiatrische Erkrankungen“.

⁵⁾ Ausgewählte PT der neurotoxikologischen Ereignisse, die vom pU unter Berücksichtigung der biologischen/pharmakologischen Plausibilität einer Arzneimittel-Ereignis-Beziehung bestimmt wurden. Bekannte Neurotoxizitäten, die im Zusammenhang mit dieser Medikamentenklasse berichtet wurden und mit den veröffentlichten Richtlinien für CAR-T-Enzephalopathie übereinstimmen sowie nach klinischer Beurteilung.

⁶⁾ Eigene Berechnung aus den Angaben im Studienbericht.

Abkürzungen; FUP: Follow-up; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; LDC: Konditionierende Chemotherapie; PT: Preferred Term; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse.

Studie CRB-401

UE von besonderem Interesse in der Studie CRB-401 sind in Tabelle 38 dargestellt.

Tabelle 38: UE von besonderem Interesse in Studie CRB-401¹⁾, zulassungskonforme Teilpopulation (Datenschnitt: 07.04.2020)

Studie CRB-401 UE von besonderem Interesse	Leukapherese bis LDC (Leukapherese- Analyseset) N = 42 n (%)	LDC bis Ide-Cel-Infusion (Ide-Cel- Population) N = 38 n (%)	Ide-Cel-Infusion bis Ende FUP²⁾ (Ide-Cel- Population) N = 38 n (%)
Personen mit mindestens einem UESI unabhängig vom Schweregrad	24 (57,1)	30 (78,9)	38 (100,0)
Personen ≥ 1 schweres UESI $\geq$ Grad 3	11 (26,2)	24 (63,2)	36 (94,7)
Personen ≥ 1 schwerwiegendes UESI	4 (9,5)	1 (2,6)	22 (57,9)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	0	0	35 (92,1)
Zytopenie – Gesamt	18 (42,9)	27 (71,1)	35 (92,1)
Zytopenie – Anämie	9 (21,4)	17 (44,7)	30 (78,9)
Zytopenie – Lymphopenie	6 (14,3)	15 (39,5)	16 (42,1)
Zytopenie – Neutropenie	11 (26,2)	17 (44,7)	35 (92,1)
Zytopenie – Thrombozytopenie	9 (21,4)	6 (15,8)	29 (76,3)
Infektionen – Gesamt	3 (7,1)	4 (10,5)	29 (76,3)
Infektionen – Bakteriell	0	1 (2,6)	6 (15,8)
Pilzinfektionen	0	1 (2,6)	0
Infektionen – Erreger unspezifiziert	3 (7,1)	2 (5,3)	24 (63,2)
Infektionen – Viral	0	0	10 (26,3)
Neurologische Toxizität – Breit ³⁾	9 (21,4)	9 (23,7)	33 (86,8)
Neurologische Toxizität – Fokussiert ⁴⁾	3 (7,1)	1 (2,6)	20 (52,6)
Neue Malignität	0	0	5 (13,2)
Makrophagenaktivierungssyndrom	0	0	0

¹⁾ Daten aus Teil A und Teil B der Studie CRB-401 kombiniert. UE, die zu oder nach einer erneuten Ide-Cel-Infusion aufgetreten sind, wurden nicht berücksichtigt. Angaben aus Modul 4 des Nutzendossiers.

²⁾ In der Studie CG-LTFU-001 werden noch alle UE mit einem möglichen Bezug zur Studienmedikation für bis zu 15 Jahre erhoben.

³⁾ Alle UE nach PT innerhalb der Systemorganklassen „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Psychiatrische Erkrankungen“.

⁴⁾ Ausgewählte PT der neurotoxikologischen Ereignisse, die vom pU unter Berücksichtigung der biologischen/pharmakologischen Plausibilität einer Arzneimittel-Ereignis-Beziehung bestimmt wurden. 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; FUP: Follow-up; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; LDC: Konditionierende Chemotherapie; PT: Preferred Term; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Idecabtagen vicleucel

Gemäß Fachinformation ist Idecabtagen vicleucel (Abecma) zugelassen für die Behandlung des rezidierten 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 [13]. Für Idecabtagen vicleucel liegt eine Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden vor. Das Endprodukt beinhaltet gemäß Zulassung eine Zelldispersion von 260 bis 500×10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen.

Bei der pivotalen Studie KarMMa handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische, multi-nationale Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ide-Cel bei Patientinnen und Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplem Myelom, mit mindestens 3 vorausgegangenen Therapieregimen inklusive eines IMiD, eines PI und einem Anti-CD38-Antikörper. Supportiv wurde bei der Zulassung zusätzlich die Studie CRB-401 berücksichtigt, eine zweiteilige, nicht randomisierte, offene, multizentrische Phase-I-Studie mit einer Dosisescalations- und einer Dosisexpansions-Kohorte bei Patientinnen und Patienten mit RRMM.

Ide-Cel wurde in den Studien auch in Zieldosen von 50×10^6 , 150×10^6 und 800×10^6 positiven CAR-T-Zellen verabreicht, die nicht der Fachinformation entsprechen [13]. Für das Nutzendossier berücksichtigt der pU daher nur Personen, die in Kohorten mit einer fachinformationskonformen Zieldosis ($260\text{--}500 \times 10^6$ CAR-positive T-Zellen) eingeschlossen wurden. In Studie KarMMa waren dies 97 % der eingeschlossenen Studienpopulation und in Studie CRB-401 63 %.

Darüber hinaus wurden 29 Personen (21 %) der eingeschlossenen zulassungskonformen Population aus Studie KarMMa erneut mit Ide-Cel behandelt. In Studie CRB-401 traf dies auf 7 Personen (16 %) der zulassungskonformen Population zu. Eine Wiederbehandlung ist gemäß Fachinformation nicht vorgesehen. Die sich daraus ergebenden Implikationen insbesondere auf die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Ide-Cel können nicht abschließend bewertet werden. Auch eine Brückentherapie ist in der Fachinformation nicht explizit erwähnt, wurde den Testpersonen in den Studien CRB-401 und KarMMa jedoch bei Bedarf ermöglicht. In Studie KarMMa war diese beschränkt auf Therapieoptionen, die die Testperson bereits vor Studieneintritt erhalten hatte. Bei Studie CRB-401 bestanden bezüglich der Therapieauswahl keine Restriktionen; ausgenommen in Kohorte 3, wobei eine Beschränkung analog zu Studie KarMMa erfolgte. In jedem Fall musste die Brückentherapie jedoch 14 Tage vor LDC beendet werden. 85 % der Personen des Leukapherese-Analyseset aus Studie KarMMa erhielten eine Myelom-Brückentherapie. In Studie CRB-401 war der Anteil mit 52 % etwas geringer.

Gemäß der Einschlusskriterien der Studie KarMMa wurden Patientinnen und Patienten aus dem Anwendungsgebiet rekrutiert. In Studie CRB-401 waren Refraktärität auf die letzte Therapie sowie der Erhalt eines Anti-CD38-Antikörpers keine Voraussetzung für die Teilnahme an Studienteil A (Dosisfindung). Das Kriterium der Refraktärität auf die vorausgegangene Therapie wurde von 4 Personen der zulassungskonformen Ide-Cel-Population von Studie CRB-401 nicht erfüllt. Zur Häufigkeit der Vorbehandlung mit einem Anti-CD38-Antikörper liegen keine Daten vor, allerdings waren 91 %

der eingeschlossenen Personen der zulassungskonformen Population von Studie CRB-401 bereits refraktär auf Arzneimittel dieser Klasse und mussten demzufolge auch damit behandelt worden sein. Insgesamt wurde in den beiden Studien eine sehr selektierte Patientenpopulation eingeschlossen. Aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien liegen keine Daten bspw. zu Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 , einer Beteiligung des ZNS am Myelom sowie bestimmten Begleiterkrankungen vor. Zudem waren die Studienteilnehmenden jünger, als es auf Basis des Anwendungsgebiets zu erwarten gewesen wäre.

Für Ide-Cel liegt eine bedingte Zulassung vor. Aufgrund der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ war der pU verpflichtet Nachbeobachtungsdaten 24 Monate nach Infusion der pivotalen Studie KarMMa (MM-001) bis Dezember 2021 vorzulegen. Diese Daten lagen dem Nutzendossier des pU bereits zugrunde. Darüber hinaus muss der pU die Ergebnisse des Phase-III-RCT KarMMa-3 bis Juni 2023 vorlegen, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Ide-Cel mit Standard-Triplett-Therapien bei Patientinnen und Patienten mit RRMM vergleicht.

4.2 Design und Methodik der Studien

Studie KarMMa

Bei der pivotalen Studie KarMMa handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische, multinationale Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ide-Cel bei Patientinnen und Patienten mit RRMM, in die insgesamt 140 Personen in den Zieldosis-Kohorten 150×10^6 , 300×10^6 und 450×10^6 CAR-positive T-Zellen eingeschlossen wurden. Für einen Studieneinschluss mussten die Patientinnen und Patienten mindestens 3 vorangegangene Therapieregime inklusive eines IMiD, eines PI und einem Anti-CD38-Antikörper erhalten haben und refraktär auf die letzte Anti-Myelom-Therapie sein. Weitere Selektionskriterien waren ein ECOG-PS 0 oder 1, keine Beteiligung des ZNS am Myelom sowie eine ausreichende Nieren-, Leber-, Knochenmark- und Lungenfunktion nach definierten Kriterien. Primäres Zielkriterium der Studie ist das Gesamtansprechen.

Die Studie gliederte sich mit dem Screening und der Vorbehandlung, der Behandlung inklusive einmaliger Infusion von Ide-Cel und der Nachbeobachtung in 3 Phasen. In der Screening- und Vorbehandlungsphase erfolgte zunächst eine Screeninguntersuchung hinsichtlich eines Studieneinschlusses innerhalb von 28 Tage vor der Leukapherese. Alle in Studie KarMMa eingeschlossenen Personen wurden auch tatsächlich dieser Leukapherese zur Gewinnung von Leukozyten für die patientenindividuellen Herstellung von Ide-Cel unterzogen. Zusätzlich umfasst die Vorbehandlungsphase die Zeit zwischen Leukapherese und Beginn der LDC, in der Ide-Cel hergestellt wurde und die Testpersonen eine Myelom-Brückentherapie erhalten konnten. Die Behandlungsphase beginnt mit der Verabreichung der LDC und endet mit der Infusion von Ide-Cel. Im Anschluss daran erfolgt eine Nachbeobachtung aller infundierten Personen für mindesten 24 Monate hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit. Personen ohne Progression innerhalb von 24 Monaten werden bis zu 5 Jahre nach Infusion in der Studie weiterbeobachtet. Nach Studienabbruch sind alle mit Ide-Cel behandelten Patientinnen und Patienten zur Teilnahme an der separaten Langzeit-Nachbeobachtungsstudie GC-LTFU-001 eingeladen, in der eine weitere Überwachung hinsichtlich Langzeitnebenwirkungen erfolgt. Eingeschlossene Personen, die keine Infusion mit Ide-Cel erhielten, wurden bis 30 Tage ab der letzten Studienprozedur (Leukapherese, LDC, Myelom-Brückentherapie) hinsichtlich Verträglichkeit nachbeobachtet. Unter bestimmten Voraussetzungen bestand die Möglichkeit einer erneuten Behandlung mit Ide-Cel im Fall einer Progression, falls noch ausreichend Ide-Cel kryokonserviert vorhanden war.

Wie bereits in Kapitel 4.1 ausgeführt, liegt die Zieldosis von 150×10^6 CAR-positiven T-Zellen außerhalb der fachinformationskonformen Dosisspanne von 260 bis 500×10^6 CAR-positiven T-Zellen, sodass der pU für das Nutzendossier post hoc Auswertungen unter Ausschluss von 4 nicht fachinformationskonform behandelten Testpersonen durchführt. Von den 136 in die Studie eingeschlossenen Personen dieser fachinformationskonformen Teilpopulation (Leukapherese-Analyse-set) erhielten 124 eine Infusion mit Ide-Cel (Ide-Cel-Population). 8 Studienabbrüche traten zwischen Leukapherese und LDC auf, 4 weitere zwischen LDC und Infusion mit Ide-Cel. Dabei konnte in nur einem Fall Ide-Cel nicht hergestellt werden und 2 Personen verstarben. Es muss davon ausgegangen werden, dass nicht behandelte Personen zeitnah aus der Studie ausgeschieden sind und auch nicht weiter nachbeobachtet wurden. Nach der Infusion brachen 25 Personen die Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 21.12.2020 aus anderen Gründen als einem Todesfall ab, wobei unklar ist, zu welchem Zeitpunkt sich die Studienabbrüche ereigneten. Davon gingen 19 in die Langzeit-Nachbeobachtungsstudie GC-LTFU-001 ein, für die jedoch keine Daten zum Patientenfluss oder der Beobachtungsdauer vorliegen. 41 Personen wurden zum Zeitpunkt des aktuellsten Datenschnitts weiterhin in Studie KarMMA nachbeobachtet. Welcher Einfluss von der erneuten Behandlung, der 29 Personen (21%) unterzogen wurden, auf die Studienergebnisse ausgeht kann nicht abgeschätzt werden. Insgesamt liegen keine Angaben zu Protokollverletzungen, Begleitmedikationen, Folgetherapien und den als Anti-Myelom-Brückentherapie eingesetzten Arzneimitteln in der fachinformationskonformen Population vor. Bezogen auf die gesamte mit Ide-Cel behandelte Population der Studie KarMMA erhielten 53 % der Testpersonen mindestens eine Myelom-Folgetherapie.

Die Patientenpopulation in Studie KarMMA besteht aus stark vorbehandelten und mehrfach refraktären Patientinnen und Patienten mit Multiplem Myelom, mit 6 vorangegangenen Therapielinien im Median und einer Dreifach-Refraktärität von über 83 %. Testpersonen hatten zuvor bereits ein breites Spektrum an verfügbaren Therapien erhalten. Für das Anwendungsgebiet RRMM war die Studienpopulation zu Baseline mit 61 Jahren relativ jung und durch die engen Ein- und Ausschlusskriterien der Studie in einem überdurchschnittlich guten Gesundheitszustand. Personen ab einschließlich ECOG-PS 2 waren von der Studie ausgeschlossen und 42 % hatten einen ECOG-PS von 0. Die Tumorlast basierend auf CD138+-Plasmazellen aus Knochenmarkbiopsie war bei fast der Hälfte der Testpersonen niedrig und mehr als die Hälfte war nicht in einer hohen zytogenetischen Risikogruppe. Die Krankheitsdauer vor Infusion mit Ide-Cel betrug im Median 6 Jahre. Durch den Umstand dieser sehr selektierten, jungen Patientenpopulation ist die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität unklar.

Das Verzerrungspotential der Studie wird aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns als hoch eingeschätzt.

Studie CRB-401

Studie CRB-401 ist eine zweiteilige, nicht randomisierte, offene, multizentrische Phase-I-Studie, in die Patientinnen und Patienten mit RRMM eingeschlossen wurden. Die Studie bestand aus einer Dosisesskalationsphase (Teil A) und einer Dosisexpansionsphase (Teil B). Primäre Zielkriterien waren die Bestimmung der maximal tolerierten Dosis von Ide-Cel (Teil A) und die Bestätigung der Sicherheit der bestimmten Dosis (Teil B). In der Studie wurde Ide-Cel auch in Zieldosierungen der CAR-positiven T-Zellen eingesetzt, die nicht von der Zulassung umfasst sind. Daher poolt der pU für die Nutzenbewertung alle Personen der Kohorten, in denen Ide-Cel in der zulassungskonformen Zieldosis von 450×10^6 CAR-positiven T-Zellen eingesetzt wurde. Für einen Studieneinschluss mussten die Patientinnen und Patienten mindestens 3 vorangegangene Therapieregime inklusive

eines IMiD und eines PI erhalten haben. Mit Teil B und der Zulassung des ersten CD38-Antikörpers wurde eine Vorbehandlung damit ebenfalls als Einschlusskriterium über ein Protokoll-Amendment aufgenommen. Weitere Selektionskriterien waren weitestgehend deckungsgleich mit der Studie KarMMA und umfassten u. a. einen ECOG-PS 0 oder 1, keine Beteiligung des ZNS am Myelom sowie eine ausreichende Nieren-, Leber-, Knochenmark- und Lungenfunktion nach definierten Kriterien.

Analog zu Studie KarMMA gliedert sich Studie CRB-401 mit dem Screening und der Vorbehandlung, der Behandlung inklusive einmaliger Infusion von Ide-Cel und der Nachbeobachtung in 3 Phasen. Unterschiede im zeitlichen Ablauf beschränken sich maßgeblich auf die Nachbeobachtungsphase, in der Testpersonen aus Studie CRB-401 zunächst für maximal 60 Monate oder bis zur Krankheitsprogression, je nachdem was früher eintrat, monitort wurden. Erst mit Protokoll-Amendment 5.0 wurde bestimmt, dass alle Personen mindestens 6 Monate nachbeobachtet werden müssen. Wie viele Personen die Studie zu diesem Zeitpunkt bereits früher aufgrund einer Progression abgebrochen haben ist unklar. Patientinnen und Patienten waren nach Beendigung der Studie zur Teilnahme an einer Langzeit-Nachbeobachtungsstudie angehalten. Dies war zunächst Studie LTF-305, die dann in der Studie GC-LTFU-001 gebündelt wurden. Unter bestimmten Voraussetzungen bestand die Möglichkeit einer erneuten Behandlung mit Ide-Cel im Fall einer Progression, falls noch ausreichend Ide-Cel kryokonserviert vorhanden war. Auch bei Studie CRB-401 werden post hoc Auswertungen für das Nutzendossier für die fachinformationskonforme Teilpopulation durchgeführt. Diesem Vorgehen wird gefolgt. In dieser fachinformationskonformen Teilpopulation waren 42 Personen (Leukapherese-Analyseset) eingeschlossen, wovon letztendlich 38 (91 %) eine Infusion mit Ide-Cel erhielten, bezeichnet als Ide-Cel-Population. Je ein Studienabbruch vor Infusion mit Ide-Cel erfolgte aufgrund eines UE, einer Krankheitsprogression, der Entscheidung der Ärztin / des Arztes oder der Entscheidung der Testperson. Zum relevanten Datenschnitt vom 07.04.2021 wurden noch 19 % der Testpersonen in Studie CRB-401 nachbeobachtet. Insgesamt 26 Personen brachen die Studie nach einer Infusion mit Ide-Cel ab, hauptsächlich aufgrund einer Progression. Da insgesamt nur 14 Personen in die beiden Langzeit-Nachbeobachtungsstudien eingehen, sind Ergebnisse, die sich auf die Nachbeobachtungsphase beziehen in ihrer Validität erheblich eingeschränkt. Die Beobachtungsdauer in der Studie ist mit 11,5 Monaten dementsprechend auch deutlich kürzer als in Studie KarMMA, obwohl die letzte Behandlung mit Ide-Cel in beiden Studien ungefähr zur gleichen Zeit erfolgte. Trotz des etwas früheren Datenschnitts von Studie CRB-401 wären hier ähnlichere Beobachtungszeiten zu erwarten gewesen. Auch die Erfassung von Folgetherapien wird dadurch beeinträchtigt. Diese sind für fast die Hälfte (42 %) aller infundierten Personen in Studie CRB-401 dokumentiert. Am häufigsten wurde Dexamethason eingesetzt (37 %), gefolgt von Pomalidomid (24 %) und Bortezomib (18 %). Weiterhin zur Unsicherheit trägt bei, dass abgesehen von den Abbruchgründen in der Langzeit-Nachbeobachtungsstudie LTF-305, keine weiteren Informationen zu den Ergebnissen der Langzeit-Nachbeobachtungsstudien vorliegen.

In Studie CRB-401 bestanden initial keine Einschränkungen in der Arzneimittelauswahl bei der Myelom-Brückentherapie. Ob und wie häufig als Myelom-Brückentherapie, die bei 55 % der Testpersonen zum Einsatz kam, eine neue oder experimentelle Therapie eingesetzt wurde ist nicht beschrieben. Dexamethason und Cyclophosphamid waren die am häufigsten eingesetzten Wirkstoffe.

Aufgrund von fast deckungsgleichen Ein- und Ausschlusskriterien verglichen mit Studie KarMMA, sind die Patientenpopulationen der beiden Studien sehr ähnlich. Auch die Population aus Studie CRB-401 ist gemessen am Anwendungsgebiet verhältnismäßig jung mit einem Median von 61 Jahren und stark vorbehandelt mit 6 Vortherapien im Median. Dagegen hatten die Testpersonen häufiger einen

ECOG-PS von 1. Auch in Studie CRB-401 muss aufgrund der starken Selektion von einer eingeschränkten externen Validität der Studienergebnisse ausgegangen werden.

Das Verzerrungspotential der Studie wird aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns als hoch eingeschätzt.

Indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator

Der pU reicht jeweils 3 indirekte Vergleiche gegenüber externen Kontrollstudien für Wirksamkeit und Sicherheit ein. Für die Wirksamkeit stellen 2 der 3 Studien RWE-Kohortenstudien dar und eine externe Kontrollstudie ist ein RCT. Der Vergleich zur Sicherheit basiert jeweils auf Daten von 3 RCT als Kontrollen. Da es sich bei den Studienpopulationen der beiden Ide-Cel-Studien, wie zuvor dargestellt, um zwar stark vorbehandelte, aber dennoch junge, stark auf einen guten Gesundheitszustand selektierte Patientinnen und Patienten handelt, kann nicht von einer hinreichenden Vergleichbarkeit mit den Daten der RWE-Kohorten ausgegangen werden (Details siehe Abschnitt 2.1). Es ist anzunehmen, dass Patientinnen und Patienten aus dem Versorgungsalltag sich strukturell von denen im klinischen Studiensetting der beiden Ide-Cel-Studien unterscheiden. Da die Studien KarMMA und CRB-401 teilweise in denselben Studienzentren rekrutieren, die auch an den RWE-Studien teilnehmen, ist ein Selektionsbias in Richtung potentiell schlechterer Risiken bei den Kontrollen nicht auszuschließen. Mangels Datenverfügbarkeit konnte eine Vielzahl von relevanten Confoundern, vor allem zu Gesundheitszustand und krankheitsspezifischen Charakteristika, nicht für die adjustierten Auswertungen berücksichtigt werden. Aufgrund unzureichender Adjustierung ist weiterhin eine Strukturungleichheit der Kohorten anzunehmen. Das für den indirekte Vergleich zur Wirksamkeit herangezogene RCT fokussierte auf eine Therapie in einer früheren Therapielinie und konnte daher größtenteils nur Daten von Folgetherapien aus der Nachbeobachtungsphase berücksichtigen. Aus diesem Grund kann erstens nicht mehr davon ausgegangen werden, dass initial teilweise ähnliche Ein- und Ausschlusskriterien weiterhin erfüllt sind und zweitens fehlen für eine Adjustierung notwendige Charakteristika der Studienpopulation, da diese nur zu Baseline und nicht zum Zeitpunkt der für den indirekten Vergleich genutzten Folgetherapie erhoben wurden. Zudem ist die Nachbeobachtungszeit in dieser Studie sehr kurz. Für die drei gebildeten externen Vergleichskohorten kann daher jeweils nicht mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden, dass die jeweils eingeschlossenen Personen nicht eine deutlich schlechtere Prognose haben, als die stark selektierte Patientenpopulation aus der pivotalen Studie KarMMA. Maßgeblich für die unzureichende Strukturgleichheit zwischen der Ide-Cel-Population und den Kontroll-Populationen ist, dass mangels Datenverfügbarkeit eine Vielzahl von relevanten Confoundern nicht in die adjustierten Auswertungen eingehen konnten (Details siehe Abschnitt 2.1). Abhängig vom gewählten Modell liegen die gezeigten Effektschätzer für das Gesamtüberleben in der Studie KarMMA bei einem Hazard Ratio von 0,34–0,49 für den Vergleich mit Studie NDS-MM-003, bei 0,35–0,67 für den Vergleich mit Studie PREAMBLE und bei 0,29–0,42 für den Vergleich mit Studie MM-007. Die Ergebnisdaten weisen jedoch auf keinen Effekt in einer Größenordnung hin, bei der (im Sinne eines dramatischen Effekts) mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass die beobachteten Unterschiede nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen.

Für die Endpunktkategorie „Sicherheit“ legt der pU Daten „deskriptiver Vergleiche“ der Interventionsstudien KarMMA und CRB-401 mit Studienarmen aus den RCT MM-007, MM-003 und ELOQUENT-3 vor. Dabei handelt es sich um unadjustierte Vergleiche der Inzidenzraten von UE ohne Berechnung von Effektschätzern. Für keine der Studien kann jedoch von einer hinreichenden Strukturgleichheit

ausgegangen werden (Details siehe Abschnitt 2.1 und Anhang) und die Auswertungen werden daher nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

4.3 Mortalität

In der Endpunktkategorie „Mortalität“ liegen Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus den Studien KarMMA und CRB-401 vor. Innerhalb der Studien ist die Erhebung der Mortalität nachvollziehbar dargelegt. Es fehlt jedoch eine Beschreibung der systematischen und strukturierten Nachbeobachtung zum Vitalstatus bei Personen, die keine Infusion mit Ide-Cel erhielten. Weiterhin sind die Informationen zur Datenaufbereitung und -integration der Mortalität aus den Langzeit-Follow-up-Studien lückenhaft. Die Validität der Ergebnisse der Gesamtmortalität ist aus diesen Gründen nicht abschließend zu bewerten.

Bis zum Datenschnitt vom 21.12.2020 verstarben 69 Personen (51 %) des Leukapherese-Analysesets der Studie KarMMA und die mediane Überlebensdauer betrug 23,3 Monate (95%-KI: [20,2; 32,1]). Die mediane Nachbeobachtungsdauer ist mit 19,9 Monaten etwas kürzer. Aufgrund einiger Zensierungen vor dem Erreichen des medianen Überlebens sind diese Angaben jedoch mit Unsicherheit behaftet. Differenzierte Zensierungsgründe, abgesehen von „kein Ereignis“, für die 67 zensierten Testpersonen konnten den Unterlagen des pU nicht entnommen werden. Es bleibt unklar, wie viele Personen jeweils aufgrund von z. B. Kontaktverlust zensiert wurden bzw. zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben waren. Gemäß den Daten zum Studienverlauf ging z. B. der Kontakt zu Testpersonen in 3 Fällen verloren.

Auch die Berücksichtigung von Überlebensdaten aus der Langzeit-Follow-up Studie GC-LTFU-001, zu deren Teilnahme alle Testpersonen mit einer Ide-Cel-Infusion eingeladen wurden, wird in Modul 4 bzw. den Studienunterlagen nur kurz erwähnt und ist nicht ausreichend dokumentiert. Zum letzten Datenschnitt waren 19 Personen (14 %) in die Langzeit-Follow-up-Studie übergegangen, wohingegen sich weiterhin 41 Personen (30 %) in der Studie KarMMA befanden. Unklar ist darüber hinaus die Nachbeobachtung der 12 nicht infundierten Personen, für die lediglich eine 30-tägige Nachbeobachtung hinsichtlich des Auftretens von UE nach der letzten Studienprozedur beschrieben ist. Die Gründe für den Studienabbruch vor der Infusion mit Ide-Cel sind heterogen und umfassen unter anderem die Entscheidung der Testperson (n = 4), die Entscheidung der Ärztin / des Arztes (n = 3) und ein Fehlschlagen der Herstellung von Ide-Cel. In 2 Fällen verstarb die Testperson vor Infusion. Ein frühes Zensieren eines Teils der nicht verstorbenen Personen ist wahrscheinlich. Von den 69 aufgetretenen Todesfällen stellen 60 gleichzeitig Abbruchgründe für die Studie KarMMA dar. Es liegen keine Informationen dazu vor, ob sich die übrigen 9 Todesfälle in der Langzeit-Follow-up-Studie ereigneten oder bei den nicht infundierten Personen.

In Modul 4 ist die mediane Nachbeobachtungsdauer für die Studie CRB-401 mit lediglich 11,5 Monaten angegeben, wobei auch hier unklar ist, ob Beobachtungszeiten aus den Follow-up-Studien integriert wurden. Diese im Vergleich zur geschätzten medianen Überlebenszeit kurze Beobachtungszeit korrespondiert mit einer fehlenden Nachbeobachtung von mindestens 42 % der Patientinnen und Patienten mit Progress. Aufgrund dieser Unreife bzw. starken Verzerrung der Ergebnisdaten wird der Schätzer für die mediane Überlebensdauer nicht herangezogen (weitere Erläuterungen siehe im Anhang).

Insgesamt sind weitere Angaben zu der Häufigkeit der genauen Zensierungsgründe, der Nachbeobachtung von Studienabbrechern vor und nach Infusion mit Ide-Cel und dem Patientenfluss sowie der

Beobachtungsdauer in Studie LTFU-001 erforderlich, um die Ergebnisse besser einschätzen zu können.

Die Ergebnisse zur Mortalität sind für beide Studien lediglich deskriptiv, da es sich um einarmige Studien ohne Kontrolle bzw. ohne adäquate Analysen einer externen Kontrollgruppe handelt.

Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Bis zum jeweils letzten Datenschnitt der Studien KarMMA und CRB401 verstarben 51 bzw 29 % der eingeschlossenen Personen. Das mediane Überleben in Studie KarMMA liegt bei 23,3 Monaten und ist aufgrund fehlender Zensierungsgründe und einigen frühen Zensierungen mit Unsicherheit behaftet. Das mediane Überleben in Studie CRB-401 wird aufgrund der kurzen Beobachtungszeit von 11,5 Monaten, der fehlenden Nachbeobachtung eines Teils der Studienpopulation, die in vielen Zensierungen resultiert, und der fehlenden Angaben zu Zensierungsgründen als sehr unsicher eingeschätzt und daher nicht dargestellt. Eine Interpretation und Bewertung der geschätzten Überlebenszeit ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Der Effekt von Ide-Cel auf die Mortalität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

4.4 Morbidität

Die Endpunkte „Ansprechen“, „Krankheitsprogression“ und „MRD-Negativität“ werden als nicht unmittelbar patientenrelevant erachtet und nicht berücksichtigt. In der Studie CRB-401 konnten keine relevanten Endpunkte für die Kategorie „Morbidität“ identifiziert werden.

Aus Studie KarMMA werden in der Endpunktkategorie „Morbidität“ die Endpunkte „EQ-5D-VAS“ sowie „Krankheitssymptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ und „Krankheitssymptomatik anhand des EORTC QLQ-MY20 herangezogen.

Erhebungen der Instrumente waren zum Screening, vor der LDC, am Tag der Infusion mit Ide-Cel und in regelmäßigen Abständen nach der Infusion, bis zu Progression vorgesehen, mindestens jedoch bis Monat 24. Die Auswertung aller patientenberichteten Instrumente in der Studie erfolgte im PRO-Analyseset, die alle Personen der Ide-Cel-Population mit mindestens einer Erhebung im jeweiligen Instrument zu Baseline und nach Baseline umfasst; Baseline war dabei definiert als letzte verfügbare Erhebung vor LDC. Für die Nutzenbewertung wird dagegen die Erhebung zum Screening, die innerhalb von 28 Tagen vor Leukapherese erfolgte, als Ausgangswert berücksichtigt. Das PRO-Analyseset stellt dabei eine Abweichung vom ITT-Prinzip dar, da Personen ohne Infusion bzw. ohne Rücklauf in den Instrumenten nach Infusion nicht in die Auswertung eingehen. Gemäß Studienplan war bei nicht infundierten Personen keine weitere Erfassung der Instrumente vorgesehen. Diese Selektion der Population stellt eine zusätzliche Unsicherheit bei der Interpretation und Generalisierbarkeit der Ergebnisse dar. Darüber hinaus ist unklar, ob die Erhebungen von Testpersonen nach einer Progression mit in die Auswertungen eingehen. Gemäß dem PRO-SAP waren Auswertungen lediglich bis Woche 24 oder Progression vorgesehen. Eine Nichtberücksichtigung stellt eine weitere Limitation und Verzerrung dar, da für Personen mit Progress nicht von zufällig fehlenden Werten ausgegangen werden kann.

Adäquat berechnete Rücklaufquoten unter Berücksichtigung aller zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch lebenden Personen liegen nicht vor. Zudem sind keine Angaben verfügbar, wie viele Personen zum jeweiligen Zeitpunkt verstorben waren, um die Rücklaufquoten adäquat zu berechnen. Die beiden vom pU gewählten Vorgehnsweisen, Berücksichtigung der Ide-Cel-Population bzw. alle Personen,

die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Studie waren als Referenz, führen wahrscheinlich zu einer Über- bzw. Unterschätzung der Rücklaufquote bezogen auf alle noch lebenden Personen. Auf Basis der dargestellten Daten ist davon auszugehen, dass die Rücklaufquote in allen Instrumenten bezogen auf alle zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch lebenden Personen zwischen Monat 3 und Monat 9 erstmals 70 % unterschreitet. Für die Nutzenbewertung werden daher die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte bis Monat 3 berücksichtigt.

Für die EQ-5D-VAS wurden die post hoc durchgeführten Auswertungen für Verbesserungen und Verschlechterungen um mindestens 15 Punkte im Vergleich zum Screening berücksichtigt. Anteilig etwas mehr Personen ($n = 14$) erreichten eine Verbesserung im Vergleich zu einer Verschlechterung ($n = 6$). Als Grundlage für die anteilige Berechnung der Verbesserung bzw. Verschlechterung wurden alle Personen mit Rücklauf zum jeweiligen Zeitpunkt gewählt. Sofern davon auszugehen ist, dass die fehlenden Werte zufällig sind, erscheint dieses Vorgehen prinzipiell adäquat. Hinweise oder Daten, die diese Annahme stützen, konnten nicht identifiziert werden.

Für die Auswertungen zu den Subskalen zur Krankheitssymptomatik des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-MY20 wurde eine Responderschwelle von ≥ 10 Punkten für eine Veränderung als relevant erachtet und berücksichtigt. Hier zeigten sich zu Monat 3 beim überwiegenden Anteil der Subskalen mehr patientenindividuelle Verbesserungen als Verschlechterungen. Die meisten Veränderungen zeigten sich in der Subskala „Schmerz“ mit 37 Verbesserungen, allerdings auch 21 Verschlechterungen, und „Krankheitssymptome“ (32 verbessert, 15 verschlechtert). Keine größeren numerischen Unterschiede zeigten sich dagegeben bei den Subskalen „Diarrhö“, „Nebenwirkungen“ und „Appetitverlust“.

Da es sich bei der Studie KarMMa um eine offene, einarmige Studie handelt, sind die Ergebnisse, insbesondere der subjektiven, patientenberichteten Endpunkte, als potentiell hochverzerrt anzusehen. Hinzu kommt das nicht umgesetzte ITT-Prinzip, wobei Personen ohne Infusion mit Ide-Cel nicht in die Auswertungen eingehen und unklar ist, ob die Erhebungen nach Progression in die Auswertungen eingehen.

Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität

In der EQ-5D-VAS und mehrheitlich auch den Subskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 zeigen sich numerisch für mehr Personen Verbesserungen als Verschlechterungen im Vergleich zum Erhebungszeitpunkt vor Leukapherese. Aufgrund der einarmigen, offenen Studie und den genannten Einschränkungen hinsichtlich Rücklaufquoten und Auswertungspopulation sind die Ergebnisse jedoch stark limitiert. Eine Interpretation der Daten zu den patientenberichteten Endpunkten zum Gesundheitszustand und der Krankheitssymptomatik ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Der Effekt von Ide-Cel auf die Morbidität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

4.5 Lebensqualität

In der Studie CRB-401 wurden keine Endpunkte der Kategorie „Lebensqualität“ erhoben. Für die Studie KarMMa werden die Lebensqualitäts- bzw. Funktionsskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 in der Endpunktkategorie „Lebensqualität“ berücksichtigt. Die im Kapitel „Morbidität“ diskutierten Limitationen hinsichtlich Bezugspopulation, Rücklaufquoten und Berücksichtigung von Erhebungen bei Personen mit Progression, treffen auch auf die Auswertungen der Lebensqualitätsskalen der Instrumente zu.

Ergebnisse einer Responderschwelle von ≥ 10 Punkten für Veränderungen von Baseline zu Monat 3 wurden in der Nutzenbewertung als relevant erachtet und berücksichtigt. Basierend darauf zeigten sich zu Monat 3 in allen Subskalen der Instrumente bei numerisch mehr Personen eine Verbesserung als eine Verschlechterung. Der deutlichste Unterschied zeigte sich in der Subskala „Zukunftsperspektive“ des EORTC QLQ-MY20, wobei für 47 Personen mit einem Rücklauf zu Monat 3 eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte dokumentiert ist, bei Verschlechterungen in 14 Fällen.

Da es sich um eine offene, einarmige Studie handelt sind die Ergebnisse, insbesondere der subjektiven, patientenberichteten Endpunkte als potentiell hochverzerrt anzusehen. Bei der Interpretation der Daten ist die Problematik der validen Bestimmung der Rücklaufquoten zu berücksichtigen. Hinzu kommt das nicht umgesetzte ITT-Prinzip, wobei Personen ohne Infusion mit Ide-Cel nicht in die Auswertungen eingehen und unklar ist, ob die Erhebungen nach Progression in die Auswertungen eingehen.

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

In allen Subskalen der Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 zeigen sich numerisch für mehr Personen Verbesserungen als Verschlechterungen im Vergleich zum Erhebungszeitpunkt vor Leukapherese. Aufgrund der einarmigen, offenen Studie und den genannten Einschränkungen hinsichtlich Rücklaufquoten und Auswertungspopulation sind die Ergebnisse jedoch stark limitiert. Eine Interpretation der Daten zu den patientenberichteten Endpunkten der Lebensqualität ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Der Effekt von Ide-Cel auf die Lebensqualität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

4.6 Sicherheit

Die Erhebung der Sicherheitsendpunkte unterscheidet sich zwischen den Studien KarMMa und CRB-401 je nach Studienphase. In Studie KarMMa werden zwischen Einverständniserklärung und LDC nur jegliche interventionsbezogenen UE und SUE erhoben. Ab LDC bis 6 Monate nach Infusion mit Ide-Cel erfolgt eine vollständige Erhebung, danach werden nur noch UE $\geq$ Grad 3, SUE und UESI (bis Monat 24) bzw. UE $\geq$ Grad 3, SUE und UESI mit Bezug zur Studienmedikation (nach Monat 24) erfasst. Im Gegensatz zu dieser teilweise selektiven Erfassung, werden in Studie CRB-401 alle UE vom Zeitpunkt der Einverständniserklärung bis Monat 24 nach Infusion mit Ide-Cel vollständig erhoben, allerdings nur bis zum Zeitpunkt der Progression bzw. des Studienabbruchs. Erst mit Protokoll-Amendment 5.0 wurde festgelegt, dass alle Personen im Fall einer Progression für mindestens 6 Monate ab Infusion auf UE hin nachbeobachtet werden müssen. Wie viele Personen zum Zeitpunkt des Amendments bereits in der Studie eingeschlossen waren bzw. bereits die Studie vor dem 6. Nachbeobachtungsmonat abgebrochen haben ist nicht beschrieben. Nach Monat 24 wurden noch UE $\geq$ Grad 3, SUE und UESI in Studie CRB-401 dokumentiert. Darüber hinaus sollten alle UE mit Bezug zur Studienmedikation auch in den Langzeit-Follow-up-Studien LTF-305 und GC-LTFU-001 weiter erhoben werden.

Separate Sicherheitsauswertungen für die Langzeit-Nachbeobachtungsstudien liegen nicht vor. Den Studienunterlagen ist zu entnehmen, dass diese Daten in die Studienberichte der Studien KarMMa und CRB-401 integriert wurden. Anhand eines vorgenommenen Datenabgleichs ist anzunehmen, dass die Langzeit-Follow-up-Daten auch in den Auswertungen der zulassungskonformen Population für das Nutzendossier enthalten sind. Eine Karstellung seitens des pU ist dennoch wünschenswert.

Insgesamt erscheint die Operationalisierung der UE in Studie CRB-401 plausibel. Da jedoch ein relevanter Anteil der Testpersonen die Studie aufgrund einer Krankheitsprogression abgebrochen hat und erst mit Protokoll-Amendment 5.0 eine Mindestnachbeobachtungsdauer von 6 Monaten nach Infusion implementiert wurde, muss potentiell mit einer Untererfassung von spät auftretenden UE gerechnet werden. In der Langzeit-Nachbeobachtung, in die nur ein Teil der progredienten Personen übergeht, werden zudem nur therapieassoziierte UE erhoben. Bei Studie KarMMA ist anzumerken, dass hier bereits zwischen Leukapherese und LDC ausschließlich UE mit Bezug zur Studienmedikation erhoben werden. Da sowohl Leukapherese als auch Brückentherapie als inhärenter Bestandteil der CAR-T-Zelltherapie gesehen werden, wäre eine vollständige Erfassung in dieser Studienphase, wie sie bei Studie CRB-401 erfolgt ist, adäquat gewesen. Die Einschätzung, ob ein UE auf die Leukapherese oder die Brückentherapie zurückzuführen ist, unterliegt einer subjektiven Bewertung durch das ärztliche Prüfpersonal und es kann zu individuellen Abweichungen kommen. UE, die nach einer erneuten Behandlung mit Ide-Cel auftreten wurden separat erfasst und nicht in die vorliegenden Sicherheitsauswertungen integriert. Da eine erneute Therapie nicht der fachinformationskonformen Anwendung entspricht, ist deren Ausschluss nachvollziehbar, hat jedoch zur Folge, dass potentiell spät auftretende UE im Zusammenhang mit der initialen Infusion nicht in die Auswertung eingehen.

Zur Auswertung der UE werden die 3 Zeiträume Leukapherese und Brückentherapie, LDC und Ide-Cel-Nachbeobachtung separat betrachtet und ausgewertet. Für die Phase der LDC werden alle Personen der Ide-Cel-Population berücksichtigt. Nur UE, die in der entsprechenden Zeitperiode beginnen, werden gewertet. Bei der Interpretation der Inzidenzen der UE ist die unterschiedlich lange Beobachtungsdauer der betrachteten Zeitperioden (1 Monat für die Leukapherese und Brückentherapie im Median sowie 5 Tage für die LDC) zu berücksichtigen. Aber auch zwischen den Studien KarMMA und CRB-401 zeigen sich Unterschiede in der Nachbeobachtung mit einem Median von 20 bzw. 11 Monaten. Testpersonen in Studie CRB-401 wurden somit auch im Hinblick auf die Sicherheit deutlich kürzer nachbeobachtet verglichen mit der pivotalen Studie KarMMA.

Nach Angaben des pU wurden UE der PT „Progression einer bösartigen Neubildung“, „Knochenmetastasen“, „Plasmazellleukämie“ und „Plasmazellmyelom“ in den Analysen nicht berücksichtigt, da sie die Progression des Multiplen Myeloms darstellen. Ob es sich dabei um ein präspezifiziertes Vorgehen handelt ist den Unterlagen des pU nicht zu entnehmen. Die berichteten UE in Modul 4 für die zulassungskonforme Population können im Studienbericht nachvollzogen werden. Nach Angabe des pU traten diese Ereignisse selten auf. Insgesamt ist davon auszugehen, dass in relevantem Umfang auch Aspekte der Grunderkrankung in den berichteten UE nach LDC und Ide-Cel-Infusion enthalten sind. Weiterhin ist zu beachten, dass die Graduierung des Zytokin-Freisetzungsyndroms nach den Kriterien von Lee [35] erfolgte und die Identifikation von Neurotoxizitäten in Studie KarMMA durch das Prüfpersonal separat erfolgte, jedoch mit in die UE-Auswertungen mit einbezogen wurde.

Für den relativ kurzen Zeitraum der LDC bis Infusion mit Ide-Cel erlitten in den Studien KarMMA und CRB-401 86 bzw. 97 % mindestens ein UE, davon 54 bzw. 66 % ein schweres UE jedoch nur 7 bzw. 3 % ein SUE. Am häufigsten waren wiederum UE der Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, die auch überwiegend ursächlich für die hohe Anzahl an schweren UE und SUE in diesem kurzen Beobachtungszeitraum sind. In der Beobachtungsperiode nach Verabreichung von Ide-Cel ereignete sich in beiden Studien bei allen behandelten Personen mindestens ein UE und bei fast allen mindestens ein schweres UE. Auch SUE ereigneten sich mit 69 bzw. 76 % sehr häufig.

Neben diesen allgemeinen UE waren in den Studienunterlagen eine Reihe von UE von besonderem Interesse spezifiziert. Zytopenien waren sowohl in Studie KarMMA (97 %) als auch in Studie CRB-

401 (92 %) sehr häufig. Auch Infektionen, eine häufige Todesursache bei Personen mit Multiplem Myelom, traten in der Nachbeobachtungsphase bei 70 bzw. 76 % der Personen auf. Neue Malignitäten sind für 7 % der infundierten Personen in der Studie KarMMA und für 13 % in der Studie CRB-401 zu verzeichnen. Ein Makrophagenaktivierungssyndrom wurde in Studie CRB-401 nicht beobachtet, in Studie KarMMA dagegen bei 3 % der Personen.

In Studie KarMMA wurden zudem die Daten zu „Neurologische Toxizität“ und „Zytokin-Freisetzungssyndrom“ umfangreicher ausgewertet. Die Auswertung der neurologischen Toxizitäten erfolgte einmal „Breit“ über alle PT innerhalb der Systemorganklassen „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Psychiatrische Erkrankungen“ und einmal „Fokussiert“ über ausgewählte PT neurotoxischer Ereignisse mit biologischer/pharmakologischer Plausibilität einer Arzneimittel-Ereignis-Beziehung. UE der ersten unspezifischen Definition ereigneten sich bei 70 % der Personen in Studie KarMMA und bei 87 % in Studie CRB-401. Bei „Fokussiert“ waren es 41 bzw. 53 %, dabei erlitt eine Person eine neurologische Toxizität Grad 5. Daneben sollte auch das Prüfpersonal in Studie KarMMA zusätzlich Anzeichen und Symptome einer Neurologischen Toxizität (iiNT) dokumentieren. Hier wurde eine Neurotoxizität bei 19 % der behandelten Personen in Studie KarMMA angegeben und nur bei 4 % handelte es sich um eine Grad-3-iiNT. Ein Zytokin-Freisetzungssyndrom trat bei 85 % aller mit Ide-Cel behandelten Personen auf. Davon waren fast alle mild oder moderat. Bei 5 Personen (4 %) handelt es sich um ein Grad-3-Ereignis und jeweils 1 Person (0,8 %) erlitt ein Ereignis des Grads 4 oder 5.

Die EMA stuft das Sicherheitsprofil von Ide-Cel als handhabbar ein. Es treten die erwarteten Sicherheitsrisiken in Bezug zu CAR-T-Therapien („Zytokin-Freisetzungssyndrom“, „Neurologische Toxizität“ und „Zytopenien“) auf. Der Schweregrad der UE sei abhängig von der gewählten Zieldosierung und auch die Häufigkeit der UE nimmt mit zunehmender Dosierung zu. Häufigkeit und Schweregrad der UE stuft die EMA zudem höher bei Personen über 65 Jahre ein, verglichen mit jüngeren Personen. Das Sicherheitsprofil von Ide-Cel ist laut EMA vergleichbar mit bekannten CAR-Therapien. Allerdings basieren die gewonnenen Daten aus einarmigen Studien mit einer sehr selektierten Patientenpopulation, welche zum einen jünger ist und zum anderen einen besseren Gesundheitsstatus aufweist, als für Betroffene mit Myelom üblich. Gleich mehrere Ausschlusskriterien, wie keine Beteiligung des Myeloms am ZNS, zielen auf die Vermeidung von Neurotoxizitäten ab. Des Weiteren erlaube die kurze Follow-up-Zeit keine Aussagen zur Langzeitsicherheit und die gesammelten Daten sind nur eingeschränkt repräsentativ. Mit Blick auf „Sekundäre Malignitäten“ und „Neurologische Toxizität“ stuft die EMA die Nachbeobachtungszeit als zu kurz ein, um Aussagen treffen zu können. Es wird auf die Bedeutung der 15-jährigen Nachbeobachtung verwiesen sowie eine nicht-interventionelle registerbasierte Studie (BB2121-MM-006) vorgeschlagen, um die Sicherheit zu monitoren.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Bei allen mit Ide-Cel behandelten Personen traten UE auf. Auch schwere UE und SUE ereigneten sich in beiden Studien bei fast allen bzw. der Mehrheit der Personen. Neben Zytopenien und Infektionen traten besonders Zytokin-Freisetzungssyndrome häufig auf. Bei der Generalisierbarkeit der Ergebnisse ist die selektierte, junge Patientenpopulation der Studien KarMMA und CRB-401 zu berücksichtigen.

Vor dem Hintergrund eines fehlenden validen Vergleichs und einer selektiven Erhebung in der pivotalen Studie nach Monat 6 ist eine abschließende Bewertung der Sicherheit nicht möglich.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Abecma muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum angewendet werden. Die Abecma-Therapie sollte unter der Leitung und Aufsicht von medizinischem Fachpersonal eingeleitet und überwacht werden, das Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Malignomen besitzt und das in der Anwendung von Abecma und im Management von Patienten, die mit Abecma behandelt werden, geschult ist.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Idecabtagen vicleucel ist zugelassen für Patientinnen und Patienten 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. Die Nutzenbewertung von Idecabtagen vicleucel basiert auf der zulassungsbegründenden Studie KarMMa (BB2121-MM-001) und der supportiven Studie CRB-401 (NCT02658929). Bei Studie KarMMa handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische, multinationale Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ide-Cel bei Patientinnen und Patienten mit RRMM. Studie CRB-401 ist eine zweiteilige, nicht randomisierte, offene, multizentrische Phase-I-Studie mit einer Dosisescalations- und einer Dosisexpansions-Kohorte in Patientinnen und Patienten mit RRMM.

Die vom pU vorgelegten Daten zu indirekten Vergleichen wurden aufgrund fehlender Vergleichbarkeit mit den Studien KarMMa und CRB-401 als für die Nutzenbewertung ungeeignet eingeschätzt und nicht herangezogen.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3–2.5 und 3.2–3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 39: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien KarMMa (Datenschnitt: 21.12.2020) und CRB-401 (Datenschnitt: 07.04.2020), zulassungskonforme Teilpopulation¹⁾

Studien KarMMa und CRB-401 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse		Idecabtagen vicleucel	
Endpunkt	n	Ergebnis	
Mortalität			
Studie KarMMa Todesfälle, n (%) Überlebensdauer (in Monaten), Median [95%-KI] ²⁾	136	69 (50,7) 23,3 [20,2; 32,1]	
Studie CRB-401 Todesfälle, n (%) Überlebensdauer (in Monaten), Median [95%-KI]	42	12 (28,6) n. b. ³⁾	
Morbidität			
EQ-5D-VAS ⁶⁾ (Studie KarMMa)	122 ⁴⁾	n (%)	
Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Monat 3 ⁵⁾ Verschlechterung um ≥ 15 Punkte zu Monat 3 ⁵⁾	84	14 (16,7) 6 (7,1)	
EORTC QLQ-C30 ⁷⁾ (Studie KarMMa)	122 ⁴⁾	n (%)	
Fatigue Verbesserung um ≥ 10 Punkte zu Monat 3 ⁵⁾ Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zu Monat 3 ⁵⁾	84	37 (44,0) 20 (23,8)	
Schmerzen Verbesserung um ≥ 10 Punkte zu Monat 3 ⁵⁾ Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zu Monat 3 ⁵⁾	84	37 (44,0) 21 (25,0)	
Übelkeit/Erbrechen Verbesserung um ≥ 10 Punkte zu Monat 3 ⁵⁾ Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zu Monat 3 ⁵⁾	84	12 (14,3) 9 (10,7)	

Studien KarMMa und CRB-401 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse		Idecabtagen vicleucel	
Endpunkt	n	Ergebnis	
Dyspnoe Verbesserung um ≥ 10 Punkte zu Monat 3 ⁵⁾ Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zu Monat 3 ⁵⁾	84	16 (19,0) 9 (10,7)	
Schlaflosigkeit Verbesserung um ≥ 10 Punkte zu Monat 3 ⁵⁾ Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zu Monat 3 ⁵⁾	84	22 (26,2) 15 (17,9)	
Appetitverlust Verbesserung um ≥ 10 Punkte zu Monat 3 ⁵⁾ Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zu Monat 3 ⁵⁾	84	14 (16,7) 21 (25,0)	
Obstipation Verbesserung um ≥ 10 Punkte zu Monat 3 ⁵⁾ Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zu Monat 3 ⁵⁾	84	18 (21,4) 9 (10,7)	
Diarrhö Verbesserung um ≥ 10 Punkte zu Monat 3 ⁵⁾ Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zu Monat 3 ⁵⁾	84	13 (15,5) 14 (16,7)	
EORTC QLQ-MY20 ⁷⁾ (Studie KarMMa)	122 ⁴⁾	n (%)	
Krankheitssymptome Verbesserung um ≥ 10 Punkte zu Monat 3 ⁵⁾ Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zu Monat 3 ⁵⁾	84	32 (38,1) 15 (17,9)	
Nebenwirkungen Verbesserung um ≥ 10 Punkte zu Monat 3 ⁵⁾ Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zu Monat 3 ⁵⁾	84	12 (14,3) 11 (13,1)	
Lebensqualität			
EORTC QLQ-C30 ⁸⁾ (Studie KarMMa)	122 ⁴⁾	n (%)	
Globaler Gesundheitszustand / Globale Lebensqualität Verbesserung um ≥ 10 Punkte zu Monat 3 ⁵⁾ Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zu Monat 3 ⁵⁾	84	19 (22,6) 13 (15,5)	
Körperliche Funktion Verbesserung um ≥ 10 Punkte zu Monat 3 ⁵⁾ Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zu Monat 3 ⁵⁾	84	24 (28,6) 16 (19,0)	
Rollenfunktion Verbesserung um ≥ 10 Punkte zu Monat 3 ⁵⁾ Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zu Monat 3 ⁵⁾	84	28 (33,3) 23 (27,4)	
Kognitive Funktion Verbesserung um ≥ 10 Punkte zu Monat 3 ⁵⁾ Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zu Monat 3 ⁵⁾	84	28 (33,3) 13 (15,5)	
Emotionale Funktion Verbesserung um ≥ 10 Punkte zu Monat 3 ⁵⁾ Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zu Monat 3 ⁵⁾	84	24 (28,6) 7 (8,3)	
Soziale Funktion Verbesserung um ≥ 10 Punkte zu Monat 3 ⁵⁾ Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zu Monat 3 ⁵⁾	84	29 (34,5) 21 (25,0)	

Studien KarMMa und CRB-401 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse		Idecabtagen vicleucel		
Endpunkt	n	Ergebnis		
EORTC QLQ-MY20 ⁸⁾ (Studie KarMMa)	122 ⁴⁾	n (%)		
Körperwahrnehmung Verbesserung um ≥ 10 Punkte zu Monat 3 ⁵⁾ Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zu Monat 3 ⁵⁾	84	16 (19,0) 12 (14,3)		
Zukunftsperspektive Verbesserung um ≥ 10 Punkte zu Monat 3 ⁵⁾ Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zu Monat 3 ⁵⁾	84	47 (56,0) 14 (16,7)		
Sicherheit				
Unerwünschte Ereignisse ⁹⁾ Studie KarMMa	Leukapherese bis LDC ¹⁰⁾ (Leukapherese- Analyseset) N = 136 n (%)	LDC bis Ide- Cel-Infusion (Ide-Cel- Population) N = 124 n (%)	Ide-Cel-Infusion bis Ende FUP ¹¹⁾ (Ide-Cel- Population) N = 124 n (%)	
UE CTCAE-Grad ≥ 3	48 (35,3)	67 (54,0)	123 (99,2)	
SUE	30 (22,1)	8 (6,5)	86 (69,4)	
UE von besonderem Interesse				
Personen mit mindestens einem UESI unabhängig vom Schweregrad	54 (39,7)	78 (62,9)	123 (99,2)	
Personen ≥ 1 schweres UESI ≥ Grad 3	39 (28,7)	69 (50,7)	122 (89,7)	
Personen ≥ 1 schwerwiegendes UESI	14 (10,3)	6 (4,4)	69 (50,7)	
Zytokin-Freisetzungssyndrom	0	0	105 (84,7)	
Zytopenie – Gesamt	41 (30,1)	71 (57,3)	120 (96,8)	
Zytopenie – Anämie	24 (17,6)	36 (29,0)	86 (69,4)	
Zytopenie – Lymphopenie	9 (6,6)	25 (20,2)	37 (29,8)	
Zytopenie – Neutropenie	17 (12,5)	49 (39,5)	117 (94,4)	
Zytopenie – Thrombozytopenie	23 (16,9)	30 (24,2)	81 (65,3)	
Zytopenie – Panzytopenie	0	0	3 (2,4)	
Infektionen – Gesamt	13 (9,6)	8 (6,5)	87 (70,2)	
Infektionen – Bakteriell	4 (2,9)	0	22 (17,7)	
Pilzinfektionen	1 (0,7)	1 (0,8)	10 (8,1)	
Infektionen – Erreger unspezifiziert	8 (5,9)	5 (4,0)	61 (49,2)	
Infektionen – Viral	2 (1,5)	1 (0,8)	35 (28,2)	
Neue Malignität	0	0	9 (7,3)	
Makrophagenaktivierungssyndrom	0	0	4 (3,2)	
Autoimmunerkrankungen	0	0	0	
Neurologische Toxizität – Breit ⁵⁾	10 (7,4)	31 (25,0)	87 (70,2)	
Neurologische Toxizität – Fokussiert ⁶⁾	0	0	51 (41,1)	
Prüfpersonal-berichtete Neurotoxizität (iiNT)	k. A.		23 (18,5)	

Studien KarMMa und CRB-401 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse		Idecabtagen vicleucel		
Endpunkt	n	Ergebnis		
<i>Unerwünschte Ereignisse¹²⁾ Studie CRB-401</i>	Leukapherese bis LDC ¹⁰⁾ (Leukapherese- Analyseset) N = 42 n (%)	LDC bis Ide- Cel-Infusion (Ide-Cel- Population) N = 38 n (%)	Ide-Cel-Infusion bis Ende FUP ¹¹⁾ (Ide-Cel- Population) N = 38 n (%)	
UE CTCAE-Grad ≥ 3	13 (31,0)	25 (65,8)	37 (97,4)	
SUE	7 (16,7)	1 (2,6)	29 (76,3)	
<i>UE von besonderem Interesse</i>				
Personen mit mindestens einem UESI unabhängig vom Schweregrad	24 (57,1)	30 (78,9)	38 (100,0)	
Personen ≥ 1 schweres UESI $\geq$ Grad 3	11 (26,2)	24 (63,2)	36 (94,7)	
Personen ≥ 1 schwerwiegendes UESI	4 (9,5)	1 (2,6)	22 (57,9)	
Zytokin-Freisetzungssyndrom	0	0	35 (92,1)	
Zytopenie – Gesamt	18 (42,9)	27 (71,1)	35 (92,1)	
Zytopenie – Anämie	9 (21,4)	17 (44,7)	30 (78,9)	
Zytopenie – Lymphopenie	6 (14,3)	15 (39,5)	16 (42,1)	
Zytopenie – Neutropenie	11 (26,2)	17 (44,7)	35 (92,1)	
Zytopenie – Thrombozytopenie	9 (21,4)	6 (15,8)	29 (76,3)	
Infektionen – Gesamt	3 (7,1)	4 (10,5)	29 (76,3)	
Infektionen – Bakteriell	0	1 (2,6)	6 (15,8)	
Pilzinfektionen	0	1 (2,6)	0	
Infektionen – Erreger unspezifiziert	3 (7,1)	2 (5,3)	24 (63,2)	
Infektionen – Viral	0	0	10 (26,3)	
Neurologische Toxizität – Breit ¹³⁾	9 (21,4)	9 (23,7)	33 (86,8)	
Neurologische Toxizität – Fokussiert ¹⁴⁾	3 (7,1)	1 (2,6)	20 (52,6)	
Neue Malignität	0	0	5 (13,2)	
Makrophagenaktivierungssyndrom	0	0	0	

¹⁾ Zulassungskonforme Teilpopulation bestehend aus allen Testpersonen, die Ide-Cel in einer Zieldosis 260–500 x 10⁶ CAR-positive T-Zellen erhalten haben.

²⁾ Zeit von der Aufnahme in die Studie bzw. der Leukapherese bis Tod oder Zensurierung. Personen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts lebten, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert. Ausnahme bildeten Personen, die nach dem Datenschnitt nachweislich lebten oder verstorben waren; diese wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.

³⁾ Mediane Überlebensdauer wird als nicht valide erachtet und nicht berücksichtigt (siehe Anhang).

⁴⁾ PRO-Analyseset: Personen der Ide-Cel-Population mit mindestens einer PRO-Erhebung zu Baseline und nach Baseline.

⁵⁾ Veränderung im Vergleich zur Visite zum Screening. Prozentualer Anteil bezogen auf alle Personen mit Angaben zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt. Da zu Monat 4 die geschätzte Rücklaufquote unter 70 % lag werden keine Ergebnisse ab Monat 4 dargestellt.

⁶⁾ Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einem besseren Gesundheitszustand.

⁷⁾ Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einer schwereren Krankheitssymptomatik.

⁸⁾ Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einer besseren Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität.

⁹⁾ UE, die bei oder nach einer erneuten Ide-Cel-Infusion aufgetreten sind, wurden nicht berücksichtigt. Durch Prüfpersonal identifizierte Anzeichen und Symptome von Neurotoxizität wurden als UE kodiert und die Auswertungen integriert. Angaben aus Modul 4 des Nutzendossiers.

¹⁰⁾ Vor LDC wurden ausschließlich interventionsbezogene UE und jegliche SUE erfasst.

- ¹¹⁾ Nach Erhalt der 1. Dosis LDC wurden UE nur bis einschließlich Monat 6 nach Infusion mit Ide-Cel vollständig erfasst. Im Anschluss daran wurden lediglich UE $\geq$ Grad 3, SUE und UESI bis Monat 24 oder dem Studienende erfasst. Bei Personen ohne Progression wurden ab Monat 24 alle UE $\geq$ Grad 3, SUE und UESI jeweils mit Bezug zur Studienmedikation bis zum Ende der Studienteilnahme oder Progression für bis zu 5 Jahre erfasst. Daten aus der Langzeit-Follow-up-Studie GC-LTFU-001 enthalten (Datenschnitt 21.12.2020).
- ¹²⁾ Alle UE ab Leukapherese bis 24 Monate nach Infusion mit Ide-Cel oder bis zur Krankheitsprogression wurden vollständig erfasst. Nach Protokoll-Amendment 5.0 wurden im Fall einer Krankheitsprogression vor Monat 6 alle UE bis Monat 6 nach Infusion mit Ide-Cel berichtet. Nach Monat 24 wurde die Erfassung auf UE $\geq$ Grad 3, SUE und UESI beschränkt. Bei Personen, die in die Langzeit-Follow-up-Studien übergangen wurden UE in LTF-305 analog zu Studie CRB-401 erhoben, wobei „verspätet“ eintretende UE und UESI zusätzlich jährlich von Monat 60 bis Jahr 15 erfasst werden sollten. In der Studie CG-LTFU-001 werden alle UE mit einem möglichen Bezug zur Studienmedikation für bis zu 15 Jahre erhoben.
- ¹³⁾ Alle UE nach PT innerhalb der Systemorganklassen „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Psychiatrische Erkrankungen“.
- ¹⁴⁾ Ausgewählte PT der neurotoxikologischen Ereignisse, die vom pU unter Berücksichtigung der biologischen/pharmakologischen Plausibilität einer Arzneimittel-Ereignis-Beziehung bestimmt wurden. 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: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions; FUP: Follow-up; iiNT: Prüfpersonal-berichtete Neurotoxizität; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; KI: Konfidenzintervall; LDC: Konditionierende Chemotherapie; PRO: Patient-Reported Outcome; PT: Preferred Term; pU: pharmazeutischer Unternehmer; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.

Referenzen

1. **Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al.** The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993;85(5):365-376.
2. **Beuermann J, Baecke V.** Confounder in der Indikation Multiples Myelom: Identifizierung und Bewertung der Relevanz mit Hilfe von Experteninterviews (Bericht für Celgene | A Bristol Myers Squibb Company). Hamburg: Ecker + Ecker; 2021.
3. **Bristol-Myers Squibb.** Assessment of comparative effectiveness of Ide-Cel in clinical trials in subjects with relapsed and refractory multiple myeloma vs. real-world cohorts for the German Health Technology Assessment (AMNOG): statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2021.
4. **Bristol-Myers Squibb.** Assessment of the comparative effectiveness of Ide-Cel in clinical trials of patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM) vs. real-world patients in NDS-MM-003 (KARMMA-RW, CA089-003): Observational Study Protocol [unveröffentlicht]. 2021.
5. **Bristol-Myers Squibb.** Assessment of the comparative effectiveness of Ide-Cel in clinical trials of patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM) vs. real-world patients in PREAMBLE (CA089-007): observational study protocol [unveröffentlicht]. 2021.
6. **Bristol-Myers Squibb.** 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 vs. real-world cohorts for the German Health Technology Assessment (AMNOG) [unveröffentlicht]. 2021.
7. **Bristol-Myers Squibb.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Idecabtagen vicleucel (Abecma) Behandlung des rezidierten 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; Modul 4 A: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 28.12.2021.
8. **Bristol-Myers Squibb.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Idecabtagen vicleucel (Abecma); Modul 4 - Anhang 4-G: Ergänzende Analysen [unveröffentlicht]. 28.12.2021.
9. **Bristol-Myers Squibb.** An open label, randomized phase 2 trial of pomalidomide/dexamethasone with or without elotuzumab in relapsed and refractory multiple myeloma (CA204125): final clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.
10. **Bristol-Myers Squibb.** An open label, randomized phase 2 trial of pomalidomide/dexamethasone with or without elotuzumab in relapsed and refractory multiple myeloma (CA204125): revised protocol 02, V3.0 [unveröffentlicht]. 2020.
11. **Bristol-Myers Squibb.** Prospective research assessment in multiple myeloma: an observational evaluation (PREAMBLE): revised protocol 04, V5.0 [unveröffentlicht]. 2020.

12. **Bristol-Myers Squibb.** Prospective research assessment in multiple myeloma: an observational evaluation (PREAMBLE): statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2014.
13. **Bristol-Myers Squibb Pharma.** Abecma 260–500 x 10⁶ Zellen Infusionsdispersion [Fachinformation] [online]. 2021. [Zugriff: 22.03.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
14. **Celgene.** Confounder adjustment in RRMM in indirect treatment comparisons (ITCs): literature review report [unveröffentlicht]. 2021.
15. **Celgene Corporation.** 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 (NDS-MM-003): real world evidence report [unveröffentlicht]. 2020.
16. **Celgene Corporation.** 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 (NDS-MM-003): statistical analysis plan, V3.0 [unveröffentlicht]. 2019.
17. **Celgene Corporation.** 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 (NDS-MM-003): study protocol, V2.0 [unveröffentlicht]. 2018.
18. **Celgene Corporation.** A phase 1 study of bb2121 in BCMA-expressing multiple myeloma (CRB-401): Auswertungen zum Datenschnitt 07.04.2020 [unveröffentlicht]. 2020.
19. **Celgene Corporation.** A phase 1 study of bb2121 in BCMA-expressing multiple myeloma (CRB-401): clinical study report [unveröffentlicht]. 2020.
20. **Celgene Corporation.** A phase 1 study of bb2121 in BCMA-expressing multiple myeloma (CRB-401): statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2018.
21. **Celgene Corporation.** A phase 1 study of bb2121 in BCMA-expressing multiple myeloma (CRB-401): study protocol V7.0 [unveröffentlicht]. 2019.
22. **Celgene Corporation.** A phase 2, multicenter study to determine the efficacy and safety of BB2121 in subjects with relapsed and refractory multiple myeloma (BB2121-MM-001): clinical study report, data cutoff: 21 Dec 2020 [unveröffentlicht]. 2021.
23. **Celgene Corporation.** A phase 2, multicenter study to determine the efficacy and safety of BB2121 in subjects with relapsed and refractory multiple myeloma (BB2121-MM-001): patient-reported outcome/quality of life statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2019.
24. **Celgene Corporation.** A phase 2, multicenter study to determine the efficacy and safety of BB2121 in subjects with relapsed and refractory multiple myeloma (BB2121-MM-001): statistical analysis plan, V3.0 [unveröffentlicht]. 2019.
25. **Celgene Corporation.** A phase 3, multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of pomalidomide, bortezomib and low-dose dexamethasone vs. bortezomib and low-dose dexamethasone in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma (CC-4047-MM-007): clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

26. **Celgene Corporation.** A phase 3, multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of pomalidomide, bortezomib and low-dose dexamethasone vs. bortezomib and low-dose dexamethasone in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma (CC-4047-MM-007): study protocol, amendment 5 [unveröffentlicht]. 2017.
27. **Cocks K, Cohen D, Wisloff F, Sezer O, Lee S, Hippe E, et al.** 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. Eur J Cancer 2007;43(11):1670-1678.
28. **Cocks K, King MT, Velikova G, de Castro G, Jr., Martyn St-James M, Fayers PM, et al.** Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. Eur J Cancer 2012;48(11):1713-1721.
29. **European Medicines Agency (EMA).** Idecabtagene vicleucel (Abecma): European public assessment report EMEA/H/C/004662/0000 [online]. 24.06.2021. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 23.03.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/abecma-epar-public-assessment-report_en.pdf.
30. **European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC).** EORTC Quality of Life Questionnaire - Core Questionnaire (EORTC QLQ-C30); Version 3.0 [online]. Lyon (FRA): Mapi Research Trust; 1995. [Zugriff: 23.03.2022]. URL: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/eortc-quality-of-life-questionnaire-core-questionnaire>.
31. **Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S.** Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. J Clin Oncol 1995;13(5):1249-1254.
32. **Klein JP, Moeschberger ML.** Nonparametric estimation of basic quantiles for right-censored and left-truncated data. In: Survival analysis techniques for censored and truncated data. 2nd ed. New York: Springer; 2003. S. 91-104.
33. **Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al.** International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. The Lancet Oncology 2016;17(8):e328-e346.
34. **Kvam AK, Fayers PM, Wisloff F.** 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 2011;87(4):330-337.
35. **Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al.** Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood 2014;124(2):188-195.

36. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen, Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom; S3-Leitlinie, Langversion 1.0 [online]. AWMF-Registernummer: 018/035OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 23.03.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf.
37. **Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S, et al.** Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2019;37(14):1228-1263.
38. **Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J.** Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol 1998;16(1):139-144.
39. **Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al.** Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Blood 2011;117(18):4691-4695.
40. **Stead ML, Brown JM, Velikova G, Kaasa S, Wisloff F, Child JA, et al.** Development of an EORTC questionnaire module to be used in health-related quality-of-life assessment for patients with multiple myeloma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Study Group on Quality of Life. Br J Haematol 1999;104(3):605-611.
41. **Sully K, Trigg A, Bonner N, Moreno-Koehler A, Trennery C, Shah N, et al.** Estimation of minimally important differences and responder definitions for EORTC QLQ-MY20 scores in multiple myeloma patients. Eur J Haematol 2019;103(5):500-509.
42. **Wisløff F, Eika S, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Kaasa S, et al.** Measurement of health-related quality of life in multiple myeloma. Nordic Myeloma Study Group. Br J Haematol 1996;92(3):604-613.

Anhang

Ablehnungsgründe der indirekten Vergleiche zur Sicherheit

Studie MM-007

Für die Charakterisierung des RCT MM-007 wird auf den Abschnitt zur Wirksamkeit (Kapitel 2.1) verwiesen. UE wurden bis mindestens 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst. Bei Personen in der PFS-Follow-up-Phase wurden nur studien-/protokollbezogene UE erfasst. UE wurden durch das Prüfpersonal nach MedDRA (Version 20.0) kodiert und nach CTCAE (Version 4.03 oder höher) klassifiziert. Im Vergleich dazu wurden UE in den Interventionsstudien zu Ide-Cel bis 6 Monate nach Infusion vollständig erfasst. Abhängig von der Progression erfolgte daraufhin eine selektive Erfassung bestimmter UE bis Monat 24 bzw. bis zur Beendigung der Studie (für weitere Details siehe Kapitel 2.3.4).

Die Kohorte zum Abgleich des Sicherheitsprofils der Studie MM-007 wurde im Median über einen Zeitraum von 18,4 Monaten beobachtet (beide Studienarme kombiniert; Datenschnitt 15.09.2018). Der Vergleich zur Sicherheit basiert auf 141 Personen aus der Studie MM-007, welche mindestens 3 vorangegangenen Anti-Myelom-Therapieregimen erhalten hatten. Dagegen ist die Kohorte aus Studie MM-007, die für die indirekten Vergleiche zur Wirksamkeit berücksichtigt wurde (siehe oben), mit 41 Personen deutlich kleiner, da die Testpersonen hier deutlich stärker bezüglich des Anwendungsgebiets für Ide-Cel selektiert wurden. Somit unterscheiden sich die Ein- und Ausschlusskriterien der Kohorten aus den Ide-Cel-Studien von der Kohorte für die Sicherheitsauswertung der Studie MM-007 u. a. hinsichtlich der Vorbehandlung, der Refraktärität und dem Ausschluss von Personen mit bestimmten Komorbiditäten (für Details siehe Abschnitt zur Wirksamkeit). Im Vergleich der Baseline-Charakteristika (Ide-Cel-Studien vs. Sicherheitskohorte aus MM-007) zeigten sich die Unterschiede in der Vorbehandlung dahingehend, dass fast ausschließlich Testpersonen mit 3 vorangegangenen Therapieregimen in die MM-007-Kohorte für den deskriptiven Vergleich eingingen. Auf Seiten von Studie KarMMa waren 88 % der Testpersonen mit > 3 Therapieregimen vorbehandelt und 40 % mit mindestens 7 Therapieregimen. Für Studie CRB-401 liegen keine Daten hierfür vor, allerdings erhielt knapp die Hälfte der dosiskonformen Population mehr als 6 vorausgegangene Myelom-Therapieregimen. Allgemeine Daten zum Refraktäritätsstatus der Personen aus der MM-007-Kohorte liegen nicht vor. Lediglich 16 % waren sowohl auf einen IMiD als auch auf einen PI refraktär verglichen mit 88 % der Teilnehmenden aus Studie KarMMa. Weiterhin waren Testpersonen der Studie KarMMa im Median um 5 Jahre jünger, ein deutlich größerer Anteil erhielt jedoch bereits eine Stammzelltransplantation und es traten mehr Knochenläsionen auf im Vergleich zu Studie MM-007. Hinzu kommt, dass die Ähnlichkeit der Patientenpopulationen hinsichtlich einiger als sehr relevant eingeschätzter Confounder (siehe Tabelle 2) nicht abgeschätzt werden kann, da keine Daten für die Studie MM-007 vorliegen. Dies betrifft z. B. „Fokale Läsionen“, „Laktat-Dehydrogenase“, „Dreifach-Refraktärität“. Die hinreichende Strukturgleichheit für den nicht-adjustierten, deskriptiven Vergleich der Patientenpopulationen der Studien KarMMa bzw. CRB-401 und MM-007 wurde vom pU nicht nachgewiesen. Daher werden die Auswertungen nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Studie ELOQUENT-3

Bei Studie ELOQUENT-3 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte, multizentrische, Phase-II-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (n = 60) gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (n = 57). Eingeschlossen waren erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMM, die auf eine Therapie mit Lenalidomid und einem PI versagt haben [9,10].

Als Einschlusskriterium war für die Kohorte für den Sicherheitsvergleich der Erhalt von mindestens drei vorangegangenen Therapieregimen festgelegt.

UE wurden bis 60 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst. UE wurden durch das Prüfpersonal nach MedDRA (Version 20.1) kodiert und nach CTCAE (Version 3.0) klassifiziert. Im Vergleich dazu wurden UE in den Interventionsstudien zu Ide-Cel bis 6 Monate nach Infusion vollständig erfasst. Abhängig von der Progression erfolgte daraufhin eine selektive Erfassung bestimmter UE bis Monat 24 bzw. bis zur Beendigung der Studie (für weitere Details siehe Kapitel 2.3.4). Indexdatum für den Vergleich ist das Datum der Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation in Studie ELOQUENT-3 und die Leukapherese in den Studien KarMMa und CRB-401.

Die Kohorte zum Abgleich des Sicherheitsprofils der Studie ELOQUENT-3 wurde im Median über einen Zeitraum von 25 Monaten beobachtet (beide Studienarme kombiniert; Datenschnitt: 22.02.2021). Die mediane Beobachtungsdauer im Leukapherese-Analyseset ist mit 19,9 (Studie KarMMa) und 11,5 Monaten (Studie CRB-401) zumindest für Studie KarMMa vergleichbar. Der Vergleich zur Sicherheit basiert auf den 86 Personen aus der Studie ELOQUENT-3, die mindestens 3 vorangegangene Anti-Myelom-Therapieregimen erhalten hatten. Hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien und damit verbunden auch der Strukturgleichheit der Kohorten unterscheiden sich die Ide-Cel-Studien von der Kohorte der Studie ELOQUENT-3 insbesondere hinsichtlich der Komorbiditäten und Organfunktionen, Lungenfunktionsstörungen, Störungen der Gerinnungsfunktion, Erkrankungen des ZNS und eine ZNS-Beteiligung am Myelom waren nur in den Ide-Cel-Studien Ausschlusskriterien. Zusätzlich mussten die Testpersonen nur in den Ide-Cel-Studien mit einem CD38-Antikörper vorbehandelt sein. Die Mindestanzahl an vorangegangenen Therapieregimen war in Studie ELOQUENT-3 mit 2 Therapieregimen etwas niedriger. Ein Hämoglobin-Wert < 80 g/l (8 g/dl) und ein korrigierter Serum-Kalziumspiegel $\geq 11,5$ mg/dl innerhalb von 2 Wochen nach Randomisierung waren dagegen nur Ausschlusskriterien in der Studie ELOQUENT-3. Auch Personen mit ECOG-PS 2 waren nur von der Teilnahme an den Ide-Cel-Studien ausgeschlossen. Beim Abgleich der Baseline-Charakteristika zeigt sich, dass Personen in den Ide-Cel-Studien im Median um 5 Jahre jünger waren verglichen mit der Sicherheits-Kohorte aus Studie ELOQUENT-3, in der zudem 8 % der Personen einen ECOG-PS 2 hatten. Die Anzahl der erhaltenen Therapieregime und der Refraktäritätsstatus legen nahe, dass es sich bei der ELOQUENT-3-Kohorte tendentiell um eine weniger stark vorbehandelte und refraktäre Population im Vergleich zu den Ide-Cel-Studien handelt. Zu Komorbiditäten oder Organfunktionsstörungen liegen keine Daten zur Beurteilung der Vergleichbarkeit vor. Eine hinreichende Strukturgleichheit für den nicht-adjustierten, deskriptiven Vergleich der Patientenpopulationen der Studien KarMMa bzw. CRB-401 und ELOQUENT-3 erscheint auf Basis der vorliegenden Daten fraglich. Daher werden die Auswertungen nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Studie MM-003 (NIMBUS)

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) (n = 302) gegenüber hochdosiertem Dexamethason (HD-Dex) (n = 153) bei Erwachsenen mit RRMM, mit mindestens 2 Vortherapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib [16,17].

UE wurden bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst. UE wurden durch das Prüfpersonal nach MedDRA (Version 14.0) kodiert und nach CTCAE (Version 4.0) klassifiziert. Im Vergleich dazu wurden UE in den Interventionsstudien zu Ide-Cel bis 6 Monate nach Infusion vollständig erfasst. Abhängig von der Progression erfolgte daraufhin eine selektive Erfassung bestimmter UE bis Monat 24 bzw. bis zur Beendigung der Studie (für weitere Details siehe Kapitel 2.3.4). Indexdatum für den Vergleich ist das Datum der Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation in Studie MM-003 und die Leukapherese in den Studien KarMMa und CRB-401.

Die Kohorte zum Abgleich des Sicherheitsprofils der Studie MM-003 wurde im Median über einen Zeitraum von 8,3 Monate beobachtet (beide Studienarme kombiniert; Datenschnitt: 01.09.2013). Die mediane Beobachtungsdauer im Leukapherese-Analyseset ist mit 19,9 (Studie KarMMa) und 11,5 Monaten (Studie CRB-401) deutlich länger. Der Vergleich zur Sicherheit basiert auf den 438 Personen aus der Studie MM-003, die mindestens 3 vorangegangene Anti-Myelom-Therapieregimen erhalten hatten. Hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien und damit verbunden auch der Strukturgleichheit der Kohorten unterscheiden sich die Ide-Cel-Studien von der Kohorte der Studie MM-003, wie auch in den anderen Vergleichen zur Sicherheit, insbesondere hinsichtlich der Komorbiditäten und Organfunktionen, Lungenfunktionsstörungen, Störungen der Gerinnungsfunktion, Erkrankungen des ZNS und eine ZNS-Beteiligung am Myelom. Auch eine Vortherapie mit einem CD38-Antikörper ist kein Einschlusskriterium in Studie MM-003. Hinsichtlich der Patientencharakteristika zeigt sich mit einem Median von 5 vorangegangenen Therapieregimen eine ähnlich stark vorbehandelte Population verglichen mit den Ide-Cel-Studien. Zum Refraktäritätsstatus liegen dagegen nur Daten zu Lenalidomid und/oder Bortezomib vor. Der Anteil der Personen mit ECOG-PS 2 liegt in der Sicherheitskohorte von Studie MM-003 bei 17 %. Zu weiteren Komorbiditäten und Organfunktionen liegen lediglich Daten für die Kreatinin-Clearance vor, die bei Personen der Studie KarMMa besser war (z. B. ≥ 80 ml/min bei 55 % in Studie KarMMa und bei 35 % in Studie MM-003). Auf Basis der vorliegenden Daten kann eine ähnlich stark vorbehandelte Population angenommen werden, die jedoch morbider im Vergleich zu den Personen aus den Ide-Cel-Studien ist. Insgesamt kann auch für Studie MM-003 auf Basis der vorliegenden Daten nicht auf eine hinreichende Strukturgleichheit der Patientenpopulationen geschlossen werden und die Daten werden nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Zensierungsregeln für das Progressionsfreie 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 aufeinanderfolgenden geplanten Bewertungszeitpunkten	Zensierung	Letzter adäquater Auswertungszeitpunkt 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 Auswertungszeitpunkt 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 Auswertungszeitpunkt mit einem Nachweis für keine PD	Zensierung	Letzter adäquater Auswertungszeitpunkt mit einem Nachweis für keine PD
Abkürzungen: EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency); FDA: Food and Drug Administration; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease)				

Abbildung 4: Zensierungsregeln der EMA und der FDA für das PFS

Gesamtüberleben Studie CRB-401

Für das Leukapherese-Analyseset wurde das Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses berechnet. Bis zum Datenschnitt vom 07.04.2020 verstarben 28,6 % der Testpersonen des Leukapherese-Analysesets. Wie der Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 4 zu entnehmen ist, basieren die Auswertungen zu Monat 30 und 36 nur noch auf 6 bzw. 3 Personen. Aufgrunddessen werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben nur bis Monat 24 dargestellt. Gemäß Kaplan-Meier-Kurve, wurde zudem eine signifikante Anzahl an Personen vor Erreichen der zum Datenschnitt vom 07.04.2020 geschätzten medianen Überlebenszeit von 35,3 Monaten zensiert. Angaben zur Häufigkeit aufgetretener Zensierungsgründe liegen analog zur Studie KarMMa nicht vor. Aus den Studiencharakteristika bzw. dem Patientenfluss lässt sich rekonstruieren, dass zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 07.04.2020 noch 14 Personen nachbeobachtet wurden (8 in Studie CRB-401 und 6 in Studie LTFU-001). Insgesamt gingen 14 Personen (33 %) in Langzeit-Follow-up-Studien über. Dem stehen 26 Personen gegenüber, die die Studie aufgrund von einer Krankheitsprogression (n = 24) bzw. der Entscheidung der Testperson selbst (n = 2) abgebrochen haben. Hinzu kommen 4 Studienabbrüche vor Infusion mit Ide-Cel, deren Nachbeobachtung, abgesehen von einem 30-tägigen Sicherheits-Follow-up, unklar ist. Anhand dieser Angaben ist eine fehlende Nachbeobachtung auf mindestens 42 % der Patientinnen und Patienten mit Progress anzunehmen.

Zusammengenommen bestehen erhebliche Unsicherheiten bei den Daten zur Gesamtmortalität in Studie CRB-401. Unter der Annahme, dass ein Teil der zensierten Personen, zum Zeitpunkt der aus den vorliegenden Daten geschätzten medianen Überlebenszeit nicht mehr am Leben waren, erscheint eine deutliche Überschätzung wahrscheinlich. Der Schätzer für die mediane Überlebensdauer wird als nicht valide erachtet und nicht berücksichtigt. Zum einen aufgrund der vielfachen Zensierungen, insbesondere auch ohne Angabe von Gründen und einer im Vergleich zum Ausmaß des Schätzers für das Gesamtüberleben (35 Monate) sehr kurzen medianen Beobachtungsdauer von 11,5 Monaten. Zum anderen wegen der vielen Studienabbrüche aufgrund von Progression, die nur teilweise in den Langzeit-Follow-up-Studien weiterbeobachtet wurden.

Tabelle 40: Gesamtüberleben in Studie CRB-401, zulassungskonformes Leukapherese-Analyseset (Datenschnitt: 07.04.2020)¹⁾

Studie CRB-401 Gesamtüberleben	Leukapherese- Analyseset N = 42
Tod, n (%)	12 (28,6)
Zensierungen, n (%)	30 (71,4)
Lebend	k. A.
Lost to Follow-up	k. A.
Beobachtungszeit (in Monaten), Median (min; max)	11,5 (1,0; 42,3)
Gesamtüberleben zu Monat 12 (in Prozent), KM-Schätzer (SE) ⁴⁾	84,3 (5,9)
Gesamtüberleben zu Monat 24 (in Prozent), KM-Schätzer (SE) ⁴⁾	76,6 (7,5)

¹⁾ Angaben basieren auf Modul 4 des Nutzendossiers. Keine entsprechenden Quelldaten zur Auswertung in den Unterlagen enthalten.

²⁾ Gemäß Angaben im Studienbericht sind Daten zum Gesamtüberleben aus der Langzeit-Follow-up-Studie in den Ergebnissen zum Gesamtüberleben enthalten. Weitere Angaben diesbezüglich konnten nicht identifiziert werden.

³⁾ Die mediane Überlebensdauer umfasst im Leukapherese-Analyseset die Zeit von der Aufnahme in die Studie bzw. der Leukapherese bis Tod oder Zensierung. Personen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts lebten, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert. Ausnahme bildeten Personen, die nach dem Datenschnitt nachweislich lebten oder verstorben waren. Diese wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Berechnungsmethode nicht beschrieben.

⁴⁾ Berechnete Wahrscheinlichkeit, dass eine Person zum gegebenen Zeitpunkt ereignisfrei ist. Die Schätzer werden in 3 Monatsintervallen berichtet und mit den Standardfehlern anhand der Greenwood-Formel berechnet [32].

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KM: Kaplan-Meier; SE: Standardfehler.

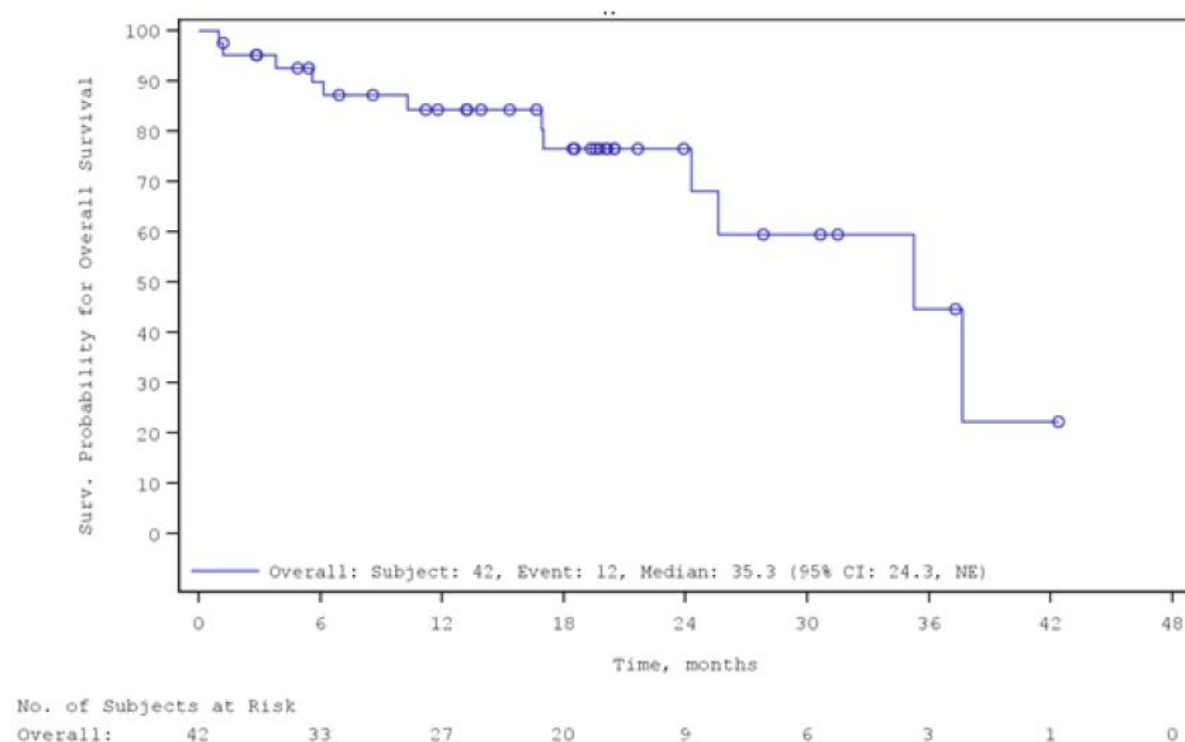


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben im Leukapherese-Analyseset (Datenschnitt: 07.04.2020), übernommen aus Modul 4 des Nutzendossier

Ergänzende Responderanalysen zum EQ-5D-VAS

Tabelle 41 sind die ergänzend dargestellten Responderanalysen der EQ-5D-VAS für eine Responder-schwelle von ≥ 7 und ≥ 10 Punkte zu entnehmen. Wie zu erwarten, treten mit einer niedrigeren Responseschwelle mehr Verbesserung oder Verschlechterung auf. Analog zur Responseschwelle von ≥ 15 Punkten erreichten dabei etwas mehr Personen zu Monat 3 Verbesserungen als Verschlechterungen.

Tabelle 41: Responderanalysen der EQ-5D-VAS mit Responder-schwellen ≥ 7 und ≥ 10 Punkte in Studie KarMMa, zulassungskonformes PRO-Analyseset (Datenschnitt: 21.12.2020)

Studie KarMMa Responderanalysen der EQ-5D-VAS ¹⁾	PRO-Analyseset N = 122
Veränderung um ≥ 7 Punkte	
Monat 3, n ³⁾	84
Verbesserung um ≥ 7 Punkte, n (%)	31 (36,9)
Verschlechterung um ≥ 7 Punkte, n (%)	18 (21,4)
Veränderung um ≥ 10 Punkte	
Monat 3, n ³⁾	84
Verbesserung um ≥ 10 Punkte, n (%)	26 (31,0)
Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, n (%)	16 (19,0)

¹⁾ Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einem besseren Gesundheitszustand.

²⁾ Ist die Screening-Erhebung fehlend, wird die Erhebung zu Baseline berücksichtigt.

³⁾ Prozentualer Anteil bezogen auf alle Personen mit Angaben zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt. Da zu Monat 4 die geschätzte Rücklaufquote unter 70 % lag werden keine Ergebnisse ab Monat 4 dargestellt.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions; PRO: Patient-Reported Outcome.