

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Elranatamab (ELREXFIO®)

PFIZER PHARMA GmbH
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers
Pfizer Europe MA EEIG

Modul 4 A

Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	15
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	21
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	22
4.2 Methodik	32
4.2.1 Fragestellung	32
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	35
4.2.3 Informationsbeschaffung	40
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	40
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	40
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	42
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	43
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	44
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	45
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	46
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	46
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	47
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	78
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	79
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	80
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	82
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	89
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	89
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	91
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	92
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	93
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	95
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	98
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	98
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	99
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	103
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	106

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	106
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	106
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	106
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	107
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	107
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	107
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	110
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	110
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	110
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	110
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	111
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	112
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	112
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	113
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	113
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	114
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	114
4.3.2.3.1.1	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	116
4.3.2.3.1.2	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	117
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	118
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	120
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	120
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	141
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	142
4.3.2.3.3.1	Mortalität – weitere Untersuchungen	143
4.3.2.3.3.2	Morbidität – weitere Untersuchungen	145
4.3.2.3.3.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	223
4.3.2.3.3.4	Verträglichkeit – weitere Untersuchungen	250
4.3.2.3.3.5	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	289
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	289
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	289
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	289
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	290
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	295
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	295
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	295
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	296

4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	296
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	296
4.6	Referenzliste.....	297
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		310
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		317
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		320
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		321
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		337
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		359
Anhang 4-G: Ergänzende Analysen		379

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT für die Nutzenbewertung	24
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von weiteren Untersuchungen für die Nutzenbewertung.....	26
Tabelle 4-3: Übersicht der in dieser Nutzenbewertung betrachteten patientenrelevanten Endpunkte.....	35
Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT für die Nutzenbewertung	36
Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von weiteren Untersuchungen für die Nutzenbewertung.....	39
Tabelle 4-6: Patientencharakteristika der Studie MagnetisMM-3	48
Tabelle 4-7: Patientencharakteristika der Kohorte aus der TM-MM-Datenbank	51
Tabelle 4-8: Übersicht der in dieser Nutzenbewertung dargestellten patientenrelevanten Endpunkte.....	53
Tabelle 4-9: Übersicht der Analysen für die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte	74
Tabelle 4-10: Erhebung von Subgruppen für indirekte Vergleiche	81
Tabelle 4-11: Relevante <i>Confounder</i> für die Adjustierung in den indirekten Vergleichen	86
Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-15: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98

Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	102
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-25 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	105
Tabelle 4-26: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	105
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	107
Tabelle 4-28: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	108
Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	108
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	109
Tabelle 4-31: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	109
Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	111
Tabelle 4-33: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	112
Tabelle 4-34: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	112
Tabelle 4-35: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	113
Tabelle 4-36: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-37: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-38: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-39: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-40: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-41: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-42: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-43: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126

Tabelle 4-44: Behandlungsdauer der Studie MagnetisMM-3 anhand des SAS.....	129
Tabelle 4-45: Beobachtungsdauer der patientenrelevanten Endpunkte der Studie MagnetisMM-3.....	130
Tabelle 4-46: Charakterisierung der Kohorten für die indirekten Vergleiche – weitere Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, TM-MM-Datenbank) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-47: Bewertung der Vergleichbarkeit der Kohorten für den indirekten Vergleich – weitere Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, TM-MM-Datenbank) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-48: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Tabelle 4-49: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	142
Tabelle 4-50: Operationalisierung von OS – weitere Untersuchungen.....	143
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OS in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-53: Operationalisierung von PFS – weitere Untersuchungen	145
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	148
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den supportiven Endpunkt TTNT aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Tabelle 4-57: Operationalisierung von TTD – weitere Untersuchungen.....	151
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TTD in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den supportiven Endpunkt TTD aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	152
Tabelle 4-60: Operationalisierung von Ansprechen – weitere Untersuchungen.....	153
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt ORR aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	156
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt MRD-Negativitätsrate aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	156
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den supportiven Endpunkt BOR aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	157
Tabelle 4-65: Ergebnisse für die supportiven Endpunkte CR, VGPR oder besser und CBR aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	158

Tabelle 4-66: Ergebnisse für die supportiven Endpunkte TTBOR, TTR, TTCR und TTVGPR oder besser aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159
Tabelle 4-67: Ergebnisse für die supportiven Endpunkte DOR und DOCR aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	160
Tabelle 4-68: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und -items) – weitere Untersuchungen.....	161
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und -items) in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	163
Tabelle 4-70: Rücklaufquoten für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und -items) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	163
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und -items; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	170
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und -items; supportive MMRM-Analyse) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	173
Tabelle 4-73: Operationalisierung von EORTC QLQ-MY20 (Symptomskalen) – weitere Untersuchungen.....	186
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-MY20 (Symptomskalen) in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	188
Tabelle 4-75: Rücklaufquoten für EORTC QLQ-MY20 (Symptomskalen) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	188
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 (Symptomskalen; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	190
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 (Symptomskalen; supportive MMRM-Analyse) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	191
Tabelle 4-78: Operationalisierung von EORTC QLQ-CIPN20 – weitere Untersuchungen ..	195
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-CIPN20 in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	197
Tabelle 4-80: Rücklaufquoten für EORTC QLQ-CIPN20 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	197
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-CIPN20 (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	200
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-CIPN20 (supportive MMRM-Analyse) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	201
Tabelle 4-83: Operationalisierung von PGI-S und PGI-C – weitere Untersuchungen	206

Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGI-S und PGI-C in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	208
Tabelle 4-85: Rücklaufquoten für PGI-S und PGI-C aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	208
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt PGI-S (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um $\geq 0,45$ Punkte) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	210
Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt PGI-S (Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um $\geq 0,45$ Punkte) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	211
Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt PGI-C (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung gemäß „etwas schlechter“ oder „viel schlechter“) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	212
Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt PGI-C (Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung gemäß „etwas besser“ oder „viel besser“) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	213
Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt PGI-S (supportive MMRM-Analyse) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	214
Tabelle 4-91: Operationalisierung von EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen	216
Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	218
Tabelle 4-93: Rücklaufquoten für EQ-5D VAS aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	218
Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	220
Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS (supportive MMRM-Analyse) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	221
Tabelle 4-96: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala für den globalen Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität) – weitere Untersuchungen.....	223
Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala für den globalen Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität) in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	225
Tabelle 4-98: Rücklaufquoten für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala für den globalen Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	225
Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala für den globalen Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	230

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala für den globalen Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität; supportive MMRM-Analyse) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	233
Tabelle 4-101: Operationalisierung von EORTC QLQ-MY20 (Funktionsskalen) – weitere Untersuchungen.....	242
Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-MY20 (Funktionsskalen) in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	243
Tabelle 4-103: Rücklaufquoten für EORTC QLQ-MY20 (Funktionsskalen) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	244
Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 (Funktionsskalen; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	246
Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 (Funktionsskalen; supportive MMRM-Analyse) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	247
Tabelle 4-106: Operationalisierung von Verträglichkeit – weitere Untersuchungen	250
Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	252
Tabelle 4-108: Ergebnisse für UE (Gesamtraten) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	252
Tabelle 4-109: Ergebnisse für UE, von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	254
Tabelle 4-110: Ergebnisse für häufige UE nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	256
Tabelle 4-111: Ergebnisse für häufige schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	273
Tabelle 4-112: Ergebnisse für häufige SUE nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	282
Tabelle 4-113: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	287
Tabelle 4-114: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	289
Tabelle 4-115: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	295
Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MagnetisMM-3.....	337
Tabelle 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MagnetisMM-3.....	360

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	103
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Abbildung 4-4: Verteilung der PS (Wahrscheinlichkeit Elranatamab zu erhalten) – weitere Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, TM-MM-Datenbank) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Abbildung 4-5: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Fatigue des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	177
Abbildung 4-6: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Übelkeit/ Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	177
Abbildung 4-7: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	178
Abbildung 4-8: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	178
Abbildung 4-9: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Abbildung 4-10: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Abbildung 4-11: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Obstipation des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	180
Abbildung 4-12: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	180
Abbildung 4-13: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	181

Abbildung 4-14: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Fatigue des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181
Abbildung 4-15: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Übelkeit/ Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	182
Abbildung 4-16: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	182
Abbildung 4-17: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	183
Abbildung 4-18: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	183
Abbildung 4-19: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	184
Abbildung 4-20: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Obstipation des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	184
Abbildung 4-21: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	185
Abbildung 4-22: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	185
Abbildung 4-23: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Krankheitssymptome des EORTC QLQ-MY20 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	193
Abbildung 4-24: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Nebenwirkungen der Behandlung des EORTC QLQ-MY20 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	193
Abbildung 4-25: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Krankheitssymptome des EORTC QLQ-MY20 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	194
Abbildung 4-26: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Nebenwirkungen der Behandlung des EORTC QLQ-MY20 aus weiteren	

Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	194
Abbildung 4-27: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala sensorische Symptome des EORTC QLQ-C30 -CIPN20 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	203
Abbildung 4-28: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala motorische Symptome der Behandlung des EORTC QLQ-CIPN20 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	203
Abbildung 4-29: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala autonome Symptome der Behandlung des EORTC QLQ-CIPN20 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	204
Abbildung 4-30: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala sensorische Symptome des EORTC QLQ-CIPN20 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	204
Abbildung 4-31: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala motorische Symptome der Behandlung des EORTC QLQ-CIPN20 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	205
Abbildung 4-32: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala autonome Symptome der Behandlung des EORTC QLQ-CIPN20 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	205
Abbildung 4-33: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) im PGI-S aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	215
Abbildung 4-34: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) im PGI-S aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	215
Abbildung 4-35: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) auf der EQ-5D VAS aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	222
Abbildung 4-36: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) auf der EQ-5D VAS aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	222
Abbildung 4-37: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	235

Abbildung 4-38: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	236
Abbildung 4-39: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	236
Abbildung 4-40: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	237
Abbildung 4-41: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	237
Abbildung 4-42: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala für den globalen Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	238
Abbildung 4-43: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	238
Abbildung 4-44: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	239
Abbildung 4-45: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	239
Abbildung 4-46: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	240
Abbildung 4-47: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	240
Abbildung 4-48: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala für den globalen Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	241
Abbildung 4-49: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Zukunftsperspektive des EORTC QLQ-MY20 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	248
Abbildung 4-50: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Körperwahrnehmung des EORTC QLQ-MY20 aus weiteren	

Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	248
Abbildung 4-51: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Zukunftsperspektive des EORTC QLQ-MY20 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	249
Abbildung 4-52: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu <i>Baseline</i> (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Körperwahrnehmung des EORTC QLQ-MY20 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	249
Abbildung 4-53 (Anhang): Flow-Chart des Patientenflusses der Studie MagnetisMM-3.....	358

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
®	Eingetragene Handelsmarke (<i>Registered Trademark</i>)
Abs.	Absatz
ADA	Anti-CAR-Antikörper (<i>Antidrug Antibody</i>)
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (<i>Antibody-Drug Conjugate</i>)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (<i>Absolute Neutrophil Count</i>)
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASTCT	<i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i>
ATE	<i>Average Treatment Effect</i>
ATT	<i>Average Treatment Effect of the Treated</i>
BCMA	B-Zell-Reifungsantigen (<i>B-Cell Maturation Antigen</i>)
BICR	Verblindetes zentrales Bewertungskomitee (<i>Blinded Independent Central Review</i>)
BLQ	Unter der Bewertungsgrenze (<i>Below Limit of Quantification</i>)
BMA	Knochenmarkaspirat (<i>Bone Marrow Aspirate</i>)
BOR	Bestes Gesamtansprechen (<i>Best Overall Response</i>)
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CATE	Bedingter durchschnittlicher Behandlungseffekt (<i>Conditional Average Treatment Effect</i>)
CBR	<i>Clinical Benefit Rate</i>
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
COVID	Coronavirus-Krankheit (<i>Coronavirus Disease</i>)
CR	Komplettes Ansprechen (<i>Complete Response</i>)
CrCl	Kreatinin-Clearance (<i>Creatinine Clearance</i>)
CRR	Komplette Ansprechrage (<i>Complete Response Rate</i>)

Abkürzung	Bedeutung
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (<i>Cytokine Release Syndrome</i>)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
d. h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DOCR	Dauer des kompletten Ansprechens (<i>Duration of Complete Response</i>)
DOR	Dauer des Ansprechens (<i>Duration of Response</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäischen Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EMD	Extramedulläre Erkrankung (<i>Extramedullary Disease</i>)
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
EORTC QLQ-C30	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30</i>
EORTC QLQ-CIPN20	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Live Questionnaire – Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy</i>
EORTC QLQ-MY20	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma Module 20</i>
EOT	<i>End of Treatment</i>
EQ-5D VAS	<i>European Quality of Live Group 5 Dimensions Visuelle Analogskala</i>
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU-Clinical Trials Register
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FISH	<i>Fluorescence In Situ Hybridization</i>
FLC	Freie Leichtketten (<i>Free Light Chains</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBS	Guillain-Barré-Syndrom
GCP	Gute klinische Praxis (<i>Good Clinical Practice</i>)
ggf.	Gegebenenfalls
GM	Geometrischer Mittelwert

Abkürzung	Bedeutung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
h	Stunde
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICANS	Immuneffektorzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom (<i>Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome</i>)
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
iFISH	<i>Interphase Fluorescence In Situ Hybridization</i>
Ig	Immunglobulin
IMiD	Immunmodulatorischer Wirkstoff (<i>Immunomodulatory Imide Drug</i>)
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	<i>Interactive Response Technology</i>
ISS	Internationale Stadieneinteilung <i>International Staging System</i>
ITT	<i>Intention to Treat</i>
IWR	<i>Interactive Web-based Response</i>
KI	Konfidenzintervall
KV	Koeffizient der Varianz
l	Liter
LDH	Lactatdehydrogenase
LS	<i>Least Squares</i>
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
mAB	Monoklonaler Antikörper (<i>Monoclonal Antibody</i>)
Max	Maximum
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
mg	Milligramm

Abkürzung	Bedeutung
MI	Multiple Imputation
MID	<i>Minimal Important Difference</i>
Min	Minimum
min	Minute
ml	Milliliter
MMRM	Gemischte Modelle mit wiederholten Messungen (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>)
MR	Minimales Ansprechen (<i>Minimal Response</i>)
MRD	Minimale Resterkrankung (<i>Minimal Residual Disease</i>)
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MUGA	<i>Multigated Acquisition</i>
MW	Mittelwert
N	Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen
n	Anzahl der Patient:innen mit Ereignis
NA	Nicht erreicht (<i>Not Applicable</i>)
NAb	Neutralisierender Antikörper (<i>Neutralizing Antibody</i>)
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NE	Nicht auswertbar (<i>Not Evaluable</i>)
NGS	<i>Next Generation Sequencing</i>
Nr.	Nummer
OR	Objektives Ansprechen (<i>Objective Response</i>)
ORR	Objektive Ansprechrate (<i>Objective Response Rate</i>)
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)
PD	Progressive Erkrankung (<i>Progressive Disease</i>)
PFS	Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-Free Survival</i>)
PGI-C	<i>Patient Global Impression of Change</i>
PGI-S	<i>Patient Global Impression of Severity</i>
PI	Proteasom-Inhibitor
POEMS	Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, M-Gradient und Hautveränderungen (<i>Skin Lesions</i>)
PR	Partielles Ansprechen (<i>Partial Response</i>)
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (<i>Patient Reported Outcome</i>)

Abkürzung	Bedeutung
PS	<i>Propensity Score</i>
PSM	<i>Propensity Score Matching</i>
PT	Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>)
QT	Zeit vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle
QTcF	Korrigierte QT (<i>Corrected QT</i>)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
R-ISS	<i>Revised International Staging System</i>
RMP	<i>Risk-Management-Plan</i>
RMST	<i>Restricted Mean Survival Time</i>
RNA	Ribonukleinsäure
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	<i>Safety-Analysis-Set</i>
sCR	Stringentes komplettes Ansprechen (<i>Stringent Complete Response</i>)
SD	Stabile Erkrankung (<i>Stable Disease</i>)
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
SE	Standardfehler (<i>Standard Error</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
sIPTW	<i>Stabilized Inverse Probability of Treatment Weighting</i>
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)
SPD	Summe der Produkte aus dem jeweils größten Längs- und Querdurchmesser (<i>Sum of Products of Diameters</i>)
SPEP	<i>Serum Protein Electrophoresis</i>
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TM-MM	TherapieMonitor Multiples Myelom
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
TTBOR	Zeit bis zum besten Ansprechen (<i>Time to Best Overall Response</i>)
TTCR	Zeit bis zum kompletten Ansprechen (<i>Time to Complete Response</i>)
TTD	Zeit bis zum Behandlungsabbruch (<i>Time to Discontinuation</i>)

Abkürzung	Bedeutung
TTNT	Zeit bis zur Folgetherapie (<i>Time to Next Treatment</i>)
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (<i>Time to Response</i>)
TTVGPR	Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen (<i>Time to Very Good Partial Response</i>)
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	<i>Upper Limit of Normal</i>
UPEP	<i>Urine Protein Electrophoresis</i>
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (<i>United States of America</i>)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
VGPR	Sehr gutes partielles Ansprechen (<i>Very Good Partial Response</i>)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
µl	Mikroliter

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Die Fragestellung für das vorliegende Modul 4 A ist die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte für die Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms mit Elranatamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei erwachsenen Patienten, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff (*Immunomodulatory Imide Drug*, IMiD), einen Proteasom-Inhibitor (PI) und einen Anti-*Cluster of Differentiation* (CD)38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Patientenpopulation

Elranatamab wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen IMiD, einen PI und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Intervention

Die Intervention besteht aus der Verabreichung von Elranatamab in Form einer 1-mal wöchentlichen subkutanen Injektion von 76 mg mit einer Initialdosis von 12 mg an Tag 1 und einer Dosis von 32 mg an Tag 4 entsprechend der Fachinformation.

Vergleichstherapie

Dem Ergebnis des Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer 2023-B-026) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) entsprechend, wird im vorliegenden Modul 4 A der Zusatznutzen gegenüber der folgenden zVT dargestellt:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Bortezomib Monotherapie,
- Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin,
- Bortezomib + Dexamethason,
- Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason,
- Carfilzomib + Dexamethason,
- Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason,
- Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason,

- Daratumumab Monotherapie,
- Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason,
- Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason,
- Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason,
- Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason,
- Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason,
- Lenalidomid + Dexamethason,
- Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason,
- Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason,
- Pomalidomid + Dexamethason,
- Cyclophosphamid in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln,
- Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison,
- Doxorubicin als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln,
- Vincristin in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln,
- Dexamethason in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln,
- Prednisolon in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln,
- Prednison in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln und
- Best-Supportive-Care

unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.

Endpunkte

Unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit erfolgte die Ableitung des medizinischen Nutzens und die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens anhand von patientenrelevanten Endpunkten.

Studientyp

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde nach randomisierten, kontrollierten Studien (*Randomized Controlled Trial*, RCT) gesucht, da dieser Studientyp die größte Ergebnissicherheit liefert. Für den Fall, dass keine RCT für einen direkten Vergleich von Elranatamab mit der zVT identifiziert werden kann, wurde die Recherche auf weitere Untersuchungen ausgeweitet.

Datenquellen

Mittels der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Literaturrecherchen und Studienregistersuchen nach RCT sowie weiteren Untersuchungen konnte die Zulassungsstudie MagnetisMM-3 von Elranatamab als relevante Datenquelle identifiziert werden.

Bei der Zulassungsstudie von Elranatamab im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um eine einarmige, nicht-vergleichende Interventionsstudie. Angesichts des Fehlens von RCT zu Elranatamab ist die vorliegende Evidenz für die zu betrachtende Fragestellung als beste verfügbare Evidenz zu sehen. Daher wird für die Nutzenbewertung von Elranatamab im vorliegenden Anwendungsgebiet der Nutzen und Zusatznutzen von Elranatamab auf der Basis der einarmigen Zulassungsstudie MagnetisMM-3 und einem indirekten Vergleich mit einem externen Kontrollarm anhand von patientenindividuellen Daten dargestellt.

Über die in Abschnitt 4.2.5.6 beschriebene Recherche, wurden die Datenbank TherapieMonitor Multiples Myelom (TM-MM) als geeignete Datenquelle für einen indirekten Vergleich von Elranatamab gegenüber der zVT einer patientenindividuellen Therapie identifiziert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die für die Identifizierung von im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Studien verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-1 und Tabelle 4-2 zusammengefasst und begründet.

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT für die Nutzenbewertung

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Studienpopulation	Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen IMiD, einen PI und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	Studienpopulation nicht dem Label entsprechend	Konsistenz mit Fachinformation
2	Intervention^a	Therapie mit Elranatamab gemäß Zulassung	Keine Therapie mit Elranatamab gemäß Zulassung	Gegenstand der Nutzenbewertung

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

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
3	Vergleichs-therapie	Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der vom G-BA benannten Behandlungsoptionen (siehe oben) und unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens	Keine Therapie mit der vom G-BA festgelegten zVT	Vom G-BA festgelegte zVT im Anwendungsgebiet
4	Endpunkte^a	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich den Nutzendimensionen: Mortalität, Morbidity, Lebensqualität, Verträglichkeit	Nicht patientenrelevante Endpunkte	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß §5 Absatz 2 VerfO Verträglichkeit zur Schadensabwägung
5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte klinische Prüfungen	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht interventionell sind	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit
6	Studien-dauer	Keine Einschränkung		
7	Publikations-typ^b	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. narrativer <i>Review</i> , <i>Letter</i> , <i>Editorial</i> , <i>Errata</i> , <i>Note</i> , Konferenz- <i>Abstract</i> oder <i>Paper</i> , <i>Short Survey</i> , <i>Case Report</i> oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet.

b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.

CD: *Cluster of Differentiation*; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff (*Immunomodulatory Imide Drug*); PI: Proteasom-Inhibitor; RTC: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*), VerfO: Verfahrensordnung; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von weiteren Untersuchungen für die Nutzenbewertung

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Studienpopulation	Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen IMiD, einen PI und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	Studienpopulation nicht dem Label entsprechend	Konsistenz mit Fachinformation
2	Intervention^a	Therapie mit Elranatamab gemäß Zulassung	Keine Therapie mit Elranatamab gemäß Zulassung	Gegenstand der Nutzenbewertung
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung		
4	Endpunkte^a	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich den Nutzendimensionen: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Verträglichkeit	Nicht patientenrelevante Endpunkte	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß §5 Absatz 2 VerFO Verträglichkeit zur Schadensabwägung
5	Studientyp	Klinische interventionelle Studien	Nicht-klinische Studien; Fallstudien; Fallserien	Auswahl der besten verfügbaren Evidenz
6	Studiendauer	Keine Einschränkung		
7	Publikationstyp^b	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. narrativer <i>Review</i> , <i>Letter</i> , <i>Editorial</i> , <i>Errata</i> , <i>Note</i> , Konferenz- <i>Abstract</i> oder <i>Paper</i> , <i>Short Survey</i> , <i>Case Report</i> oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet.

b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.

CD: *Cluster of Differentiation*; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff (*Immunomodulatory Imide Drug*); PI: Proteasom-Inhibitor; VerFO: Verfahrensordnung; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Im vorliegenden Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.3.2.2 und Abschnitte 4.3.2.3.3.1.1 bis 4.3.2.3.3.4) wurden die verwendeten Nachweise hinsichtlich ihrer Aussagekraft sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F untersucht. Die Bewertung von Verzerrungsaspekten erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus den Studienprotokollen und Studienberichten.

Da es sich bei der nutzenbewertungsrelevanten Studie MagnetisMM-3 um eine einarmige Studie handelt, wurde entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene vorgenommen.

Alle in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Elranatamab herangezogenen Endpunkte sind gemäß der Begründung in Abschnitt 4.2.5.2 patientenrelevant. Alle Endpunkte wurden mit validen Instrumenten erhoben und unter Verwendung adäquater Methoden analysiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Das Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels Elranatamab umfasst die Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen IMiD, einen PI und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Aufgrund des stark belastenden Allgemeinzustands der Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet und der daraus resultierenden hohen Krankheitslast sowie den limitierten Therapieoptionen, besteht ein hoher therapeutischer Bedarf, der auch durch die Europäische Kommission mit der bedingten Marktzulassung von Elranatamab bestätigt wurde. Mit Elranatamab steht eine zielgerichtete Therapie mit neuartigem immuntherapeutischem Wirkmechanismus zur Verfügung, der sich von bisher vorhandenen Therapieoptionen unterscheidet. Elranatamab zeichnet sich durch eine schnelle und nachhaltige Wirksamkeit bei insgesamt vorhersehbarem und beherrschbarem Verträglichkeitsprofil aus.

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen der Zulassungsstudie MagnetisMM-3. Aufgrund des einarmigen Designs der Studie MagnetisMM-3 war kein direkter Vergleich von Elranatamab gegenüber der zVT einer patientenindividuellen Therapie möglich. Um dennoch einen Vergleich gegenüber der zVT darstellen zu können, wurde ein indirekter Vergleich anhand von *Propensity Score* (PS)-basierten Verfahren gegenüber einem externen Kontrollarm aus der deutschen TM-MM-Datenbank durchgeführt.

Durch eine Gewichtung mittels *Stabilized Inverse Probability of Treatment Weighting* (sIPTW) konnte in den relevanten *Confoundern* keine hinreichende Balance zwischen Kohorte A aus der Studie MagnetisMM-3 und der Kohorte aus der TM-MM-Datenbank erreicht werden. In der Folge unterscheidet sich die Verteilung der PS der beiden Kohorten deutlich. Daher wurden die

Daten der TM-MM als nicht geeignet für einen validen Vergleich von Elranatamab gegenüber der zVT eingestuft und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

In der Zulassungsstudie MagnetisMM-3 von Elranatamab wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Elranatamab bei erwachsenen Patient:innen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die refraktär gegenüber mindestens einem IMiD, einem PI und einem Anti-CD38-Antikörper sind und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, untersucht. Darüber hinaus wurde auch die Symptomatik, der allgemeine Gesundheitszustand, die gesundheits- wie auch die krankheitsbezogene Lebensqualität anhand patientenberichteter Endpunkte erfasst. Neben der Gesamtpopulation der Studie MagnetisMM-3 wurden insbesondere auch die Ergebnisse der Kohorte A der Patient:innen, die naiv gegenüber einer gegen B-Zell-Reifungsantigen (*B-Cell Maturation Antigen*, BCMA)-gerichteten Therapie sind, für die Bewertung des Zusatznutzens von Elranatamab betrachtet.

Bis zum aktuellen Datenschnitt verstarben knapp 50 % der Patient:innen der Studie MagnetisMM-3. Die Überlebenswahrscheinlichkeit unter der Behandlung mit Elranatamab lag nach 24 Monaten bei 49 %. Die Wahrscheinlichkeit nach 24 Monaten keine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, lag bei 42 %. Bei Patient:innen, die naiv gegenüber einer gegen BCMA-gerichteten Therapie sind, konnte nach 24 Monaten sogar eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 53 % und eine Wahrscheinlichkeit keine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben von 50 % erreicht werden.

Unter der Behandlung mit Elranatamab erreichten 52 % der Patient:innen ein objektives Ansprechen (*Objective Response*, OR). Die minimale Resterkrankung (*Minimal Residual Disease*, MRD)-Negativitätsrate betrug 69 %. Bei Patient:innen, die naiv gegenüber einer gegen BCMA-gerichteten Therapie sind, konnte sogar eine objektive Ansprechraten (*Objective Response Rate*, ORR) von 61 % und eine MRD-Negativitätsrate von 73 % erreicht werden. Die ORR unter Elranatamab lag dabei deutlich über der ORR von anderen Therapieoptionen im relevanten Anwendungsgebiet wie Selinexor (ORR: 23,8 %) und Melphalanflufenamid (ORR: 28,8 %) und war vergleichbar mit Ide-cel (ORR: 67,6 %).

Die unter der Behandlung mit Elranatamab beobachtete Überlebenswahrscheinlichkeit und die Ansprechraten sind insbesondere vor dem Hintergrund, dass in die Studie MagnetisMM-3 ein sehr stark vorbehandeltes Patientenkollektiv eingeschlossen wurde – knapp 50 % der Patient:innen hatten bereits mehr als 5 Therapielinien durchlaufen – als klinisch bedeutsam einzuordnen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die patientenberichtete Symptomatik gemessen mittels *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30; Symptomskalen und -items)*, *EORTC Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma Module 20 (QLQ-MY20; Symptomskalen)*, *EORTC Quality of Life Questionnaire – Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy (QLQ-CIPN20)* und *Patient Global Impression of Severity (PGI-S)* und *Patient Global Impression of Change (PGI-C)*, der Gesundheitszustand gemessen mittels visueller

Analogskala (VAS) des *European Quality of Live Group 5 Dimensions* (EQ-5D), wie auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und Skala für den globalen Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität) sowie die krankheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-MY20 (Funktionskalen) anhand von Ereigniszeit- und gemischte Modelle mit wiederholten Messungen (*Mixed Model Repeated Measures*, MMRM)-Analysen untersucht. Die Verlaufskurven der Symptom- und Funktionskalen der EORTC-Fragebögen zeigen zu Studienbeginn eher Verschlechterungen, die jedoch nicht dauerhaft waren. Gemäß der Verlaufskurven der mittleren Veränderung zu *Baseline* wurden in den Symptomskalen Schmerzen und Schlaflosigkeit und den Funktionskalen emotionale Funktion und kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 bereits nach Behandlungsbeginn Verbesserungen berichtet. Im weiteren Studienverlauf berichteten Patient:innen weiterhin Verbesserungen ihrer krankheitsbedingten Symptomatik auf der Grundlage der EORTC QLQ-Fragebögen sowie des PGI-S und PGI-C und ihres allgemeinen Gesundheitszustandes basierend auf dem EQ-5D VAS. Hervorzuheben ist, dass 60 % der Patient:innen eine Verbesserung ihres Gesundheitszustandes anhand des PGI-S und 55 % der Patient:innen anhand des PGI-C berichteten. Dabei trat die erstmalige Verbesserung deutlich schneller als die erstmalige Verschlechterung ein (PGI-S in Kohorte A: mediane Zeit bis zu ersten Verbesserung: 1,87 Monate vs. mediane Zeit bis zu ersten Verschlechterung: 10,32 Monate; PGI-C in Kohorte A: mediane Zeit bis zu ersten Verbesserung: 3,68 Monate vs. mediane Zeit bis zu ersten Verschlechterung: 12,62 Monate).

Bis zum aktuellen Datenschnitt traten unter der Behandlung mit Elranatamab bei allen Patient:innen unerwünschte Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrads auf. Bei rund 90 % der Patient:innen traten schwere UE und bei etwa 75 % der Patient:innen traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) auf. Aufgrund von UE brachen 22 % der Patient:innen die Behandlung mit Elranatamab ab. Das häufig mit der Behandlung mit Elranatamab assoziierte Zytokin-Freisetzungssyndrom trat bei 59 % der Patient:innen mindestens einmal auf, wobei überwiegend milde oder moderate Ereignisse beobachtet wurden. Die mediane Zeit bis zum Auftreten sowie bis zum Abklingen des Zytokin-Freisetzungssyndroms lag bei jeweils 2 Tagen. Ein Therapieabbruch aufgrund eines Zytokin-Freisetzungssyndroms trat nur bei einem Patienten aus der Kohorte B auf. UE aus der Systemorganklasse (*System Organ Class*, SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen wurden bei 71 % der Patient:innen beobachtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von jeglichen Infektionen lag bei 35,5 Tagen; nach einer medianen Zeit von 15 Tagen klangen die jeglichen Infektionen wieder ab. Schwere UE aus dieser SOC traten bei 45 % der Patient:innen und SUE aus dieser SOC bei 48 % der Patient:innen auf. Bei insgesamt 8 % der Patient:innen führten Infektionen und parasitäre Erkrankungen wie z.B. septischer Schock (ca. 2 %), Coronavirus-Krankheit (*Coronavirus Disease*, COVID)-19-Lungenentzündung (ca. 1 %) oder Sepsis (ca. 1 %) zum Therapieabbruch.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Elranatamab ist eine zielgerichtete Therapie mit neuartigem immuntherapeutischem Wirkmechanismus. Aufgrund des stark belastenden Allgemeinzustands der Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet und der daraus resultierenden hohen Krankheitslast sowie den limitierten Therapieoptionen, besteht ein hoher therapeutischer Bedarf, der auch durch die Europäische Kommission mit der bedingten Marktzulassung von Elranatamab bestätigt wurde. Durch die Zulassung von Elranatamab steht für erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen IMiD, einen PI und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, eine wirksame und nachhaltige Behandlungsoption zur Verfügung.

Auf Basis der Zulassungsstudie MagnetisMM-3 von Elranatamab konnte gezeigt werden, dass durch die Behandlung mit Elranatamab ein tiefes und anhaltendes Ansprechen erreicht werden kann. Die Überlebenswahrscheinlichkeit unter Behandlung mit Elranatamab betrug nach 24 Monaten 49 %. Bei Patient:innen, die naiv gegenüber einer gegen BCMA-gerichteten Therapie sind, konnte sogar eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 53 % erreicht werden. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass in die Studie MagnetisMM-3 ein sehr stark vorbehandeltes Patientenkollektiv eingeschlossen wurde, sind die unter der Behandlung mit Elranatamab beobachteten Überlebenswahrscheinlichkeiten und Ansprechraten als klinisch bedeutsam einzuordnen.

Indirekte Vergleiche (*Matching-Adjusted Indirect Comparison*) mit anderen Behandlungen wie z. B. Selinexor oder Therapien nach Maßgabe des Arztes im *Real-World-Setting* zeigten sowohl hinsichtlich des Gesamtüberlebens (*Overall Survival, OS*) als auch des progressionsfreien Überlebens (*Progression-Free Survival, PFS*) statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Elranatamab, die den therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen von Elranatamab unterstützen. Die statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede im OS, PFS sowie im Therapieansprechen zeigen sich zudem in weiteren indirekten Vergleichen mit PS-basierten Verfahren von Elranatamab gegenüber einer patientenindividuellen Standardtherapie im *Real-World-Setting* (Datenbanken: COTA und Flatiron-Health), was die Robustheit der Ergebnisse bestätigt.

Bei den patientenberichteten Endpunkten EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, EORTC QLQ-CIPN20, PGI-S, PGI-C und EQ-5D VAS zeigte sich in der Gesamtschau der Symptomatik sowie gesundheits- und krankheitsbezogenen Lebensqualität ein ausgeglichenes Bild mit Verbesserungen und Verschlechterungen gegenüber *Baseline*, wobei die erstmalige Verbesserung im Median deutlich früher als die erstmalige Verschlechterung aufgetreten ist. Die Verschlechterungen waren in der Regel nicht dauerhaft und vergleichbar mit anderen Therapieoptionen.

Das Verträglichkeitsprofil von Elranatamab ist ebenfalls vergleichbar mit anderer im Anwendungsgebiet zugelassener Therapieoptionen. Insgesamt waren die in der Studie

MagnetisMM-3 aufgetretenen UE gut handhabbar. Entsprechende Maßnahmen zur Vermeidung und Kontrolle von UE sind im *Risk-Management-Plan* (RMP) beschrieben.

Elranatamab zeichnet sich durch eine schnelle und nachhaltige Wirksamkeit bei insgesamt vorhersehbarem und beherrschbarem Verträglichkeitsprofil aus. Auf Basis der durchgeführten indirekten Vergleiche und den gezeigten Vorteilen hinsichtlich des OS wie auch des PFS lässt sich ein **Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen** von Elranatamab im Vergleich zur zVT ableiten, der aber **nicht quantifizierbar** ist, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Die Fragestellung für das vorliegende Modul 4 A ist die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte für die Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms mit Elranatamab im Vergleich zur zVT bei erwachsenen Patienten, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen IMiD, einen PI und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Patientenpopulation

Elranatamab wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (1).

Intervention

Die Intervention besteht aus der Verabreichung von Elranatamab in Form einer 1-mal wöchentlichen subkutanen Injektion von 76 mg mit einer Initialdosis von 12 mg an Tag 1 und einer Dosis von 32 mg an Tag 4 entsprechend der Fachinformation (1).

Vergleichstherapie

Dem Ergebnis des Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer 2023-B-026) (2) mit dem G-BA entsprechend, wird im vorliegenden Modul 4 A der Zusatznutzen gegenüber der folgenden zVT dargestellt:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Bortezomib Monotherapie,
- Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin,
- Bortezomib + Dexamethason,
- Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason,
- Carfilzomib + Dexamethason,
- Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason,
- Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason,
- Daratumumab Monotherapie,
- Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason,
- Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason,
- Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason,
- Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason,
- Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason,
- Lenalidomid + Dexamethason,
- Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason,
- Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason,
- Pomalidomid + Dexamethason,

- Cyclophosphamid in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln,
- Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison,
- Doxorubicin als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln,
- Vincristin in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln,
- Dexamethason in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln,
- Prednisolon in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln,
- Prednison in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln und
- Best-Supportive-Care

unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens (2).

Endpunkte

Unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit erfolgt die Ableitung des medizinischen Nutzens und die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens anhand von patientenrelevanten Endpunkten (Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Übersicht der in dieser Nutzenbewertung betrachteten patientenrelevanten Endpunkte

Nutzendimension	Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität (<i>Overall Survival</i>, OS)
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-Free Survival</i>, PFS) • Ansprechen • Patientenberichtete Symptomatik • Gesundheitszustand
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Krankheitsspezifische Lebensqualität
Verträglichkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrads • Schwere UE • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten • UE von besonderem Interesse
OS: Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>); PFS: Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-Free Survival</i>); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Studientyp

Zur Beantwortung der Fragestellung wird nach RCT gesucht, da dieser Studientyp die größte Ergebnissicherheit liefert. Für den Fall, dass keine RCT für einen direkten Vergleich von Elranatamab mit der jeweiligen zVT identifiziert werden können, wird die Recherche auf weitere Untersuchungen ausgeweitet.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT für die Nutzenbewertung

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Studienpopulation	Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen IMiD, einen PI und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	Studienpopulation nicht dem Label entsprechend	Konsistenz mit Fachinformation (1)
2	Intervention^a	Therapie mit Elranatamab (ELREXFIO®, PF-06863135) gemäß Zulassung	Keine Therapie mit Elranatamab (ELREXFIO®, PF-06863135) gemäß Zulassung	Gegenstand der Nutzenbewertung
3	Vergleichstherapie	Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib Monotherapie, • Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin, • Bortezomib + Dexamethason, • Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason, • Carfilzomib + Dexamethason, • Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason, • Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason, • Daratumumab Monotherapie, • Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason, • Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason, • Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason, • Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason, • Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason, • Lenalidomid + Dexamethason, 	Keine Therapie mit der vom G-BA festgelegten zVT	Vom G-BA festgelegte zVT im Anwendungsgebiet (2)

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
		<ul style="list-style-type: none"> • Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason, • Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason, • Pomalidomid + Dexamethason, • Cyclophosphamid in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln, • Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison, • Doxorubicin als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln, • Vincristin in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln, • Dexamethason in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln, • Prednisolon in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln, • Prednison in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln und • Best-Supportive-Care unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens 		
4	Endpunkte ^a	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich den Nutzendimensionen: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Verträglichkeit	Nicht patientenrelevante Endpunkte	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß §5 Absatz 2 VerfO (3) Verträglichkeit zur Schadensabwägung

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte klinische Prüfungen	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht interventionell sind	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit
6	Studien-dauer	Keine Einschränkung		
7	Publikations-typ ^b	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. narrativer <i>Review</i> , <i>Letter</i> , <i>Editorial</i> , <i>Errata</i> , <i>Note</i> , Konferenz- <i>Abstract</i> oder <i>Paper</i> , <i>Short Survey</i> , <i>Case Report</i> oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit werden in den Tabellen (Tabelle 4-50, Tabelle 4-53, Tabelle 4-60, Tabelle 4-68, Tabelle 4-73, Tabelle 4-78, Tabelle 4-83, Tabelle 4-91, Tabelle 4-96, Tabelle 4-101 und Tabelle 4-106) operationalisiert.

b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.

CD: *Cluster of Differentiation*; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff (*Immunomodulatory Imide Drug*); PI: Proteasom-Inhibitor; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*), VerfO: Verfahrensordnung; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Sollten im Rahmen der systematischen Literaturrecherche und der systematischen Registerrecherche keine direkt vergleichende Studie für Elranatamab gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT identifiziert werden können, wird ein indirekter Vergleich für Elranatamab durchgeführt.

Im 1. Schritt wird nach randomisierten, kontrollierten Studien für das zu bewertende Arzneimittel Elranatamab im zugelassenen Anwendungsgebiet gesucht. Dabei wird im Wesentlichen entsprechend der oben für die Suche nach direkt vergleichenden RCT dargestellten Methodik vorgegangen. Der Unterschied zu den oben dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien betrifft die Wahl der Vergleichstherapie: Hier soll keine Einschränkung erfolgen. Die Ein- und Ausschlusskriterien für das zu bewertende Arzneimittel für den indirekten Vergleich sind in Tabelle 4-5 dargestellt.

Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von weiteren Untersuchungen für die Nutzenbewertung

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Studienpopulation	Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen IMiD, einen PI und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	Studienpopulation nicht dem Label entsprechend	Konsistenz mit Fachinformation (1)
2	Intervention^a	Therapie mit Elranatamab (ELREXFIO [®] , PF-06863135) gemäß Zulassung	Keine Therapie mit Elranatamab (ELREXFIO [®] , PF-06863135) gemäß Zulassung	Gegenstand der Nutzenbewertung
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung		
4	Endpunkte^a	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich den Nutzendimensionen: Mortalität, Morbidity, Lebensqualität, Verträglichkeit	Nicht patientenrelevante Endpunkte	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß §5 Absatz 2 Verfo (3) Verträglichkeit zur Schadensabwägung
5	Studientyp	Klinische interventionelle Studien	Nicht-klinische Studien; Fallstudien; Fallserien	Auswahl der besten verfügbaren Evidenz
6	Studiendauer	Keine Einschränkung		
7	Publikationstyp^b	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. <i>narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, Case Report</i> oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur Mortalität, Morbidity, Lebensqualität und Verträglichkeit werden in den Tabellen (Tabelle 4-50, Tabelle 4-53, Tabelle 4-60, Tabelle 4-68, Tabelle 4-73, Tabelle 4-78, Tabelle 4-83, Tabelle 4-91, Tabelle 4-96, Tabelle 4-101 und Tabelle 4-106) operationalisiert.

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
		b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clincialtrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden. CD: <i>Cluster of Differentiation</i> ; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff (<i>Immunomodulatory Imide Drug</i>); PI: Proteasom-Inhibitor; VerfO: Verfahrensordnung; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie		

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Es wurde eine umfassende, systematische, bibliographische Literaturrecherche nach RCT mit Elranatamab im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgeführt.

Die Suche nach relevanten Publikationen zu Elranatamab im Anwendungsgebiet des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms erfolgte am 16.11.2023 in den folgenden Literaturdatenbanken:

- *Excerpta Medica Database (EMBASE)*
- *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)*
- *Cochrane Central Register of Controlled Trials*

Die Suchstrategie wurde nach Intervention und Studientypen an die technischen Vorgaben der jeweiligen Datenbank angepasst. Eine zeitliche Einschränkung erfolgte nicht. Für die Identifikation der relevanten Publikationen wurden die in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. In die Suche wurde englisch- und deutschsprachige Literatur eingeschlossen.

Eine detaillierte Auflistung aller Suchstrategien bzw. Suchbegriffe samt Trefferzahlen findet sich in Anhang 4-A. Die Ergebnisse der Suche in den Literaturdatenbanken sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

Sollten über die bibliographische Literaturrecherche keine direkt vergleichenden Studien zur Beantwortung der Fragestellung(en) identifiziert werden, wird nach weiteren Untersuchungen gesucht. Hierzu werden die Ein- und Ausschlusskriterien der systematischen Literaturrecherche entsprechend angepasst. Für die Suche nach Studien mit dem Wirkstoff Elranatamab erfolgt keine Einschränkung hinsichtlich der Vergleichstherapie. Alle anderen in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien werden unverändert übernommen.

Die Ergebnisse der Suche in den Literaturdatenbanken nach weiteren Untersuchungen sind in Abschnitt 4.3.2.3.1.1 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der

Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche in Studienregistern nach Studien des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte am 16.11.2023 in folgenden Registern:

- ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov)
- *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal* der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization, WHO*) (<http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>)
- *EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)* (<http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>)

Die Suchstrategien wurden entsprechend den Eingabemöglichkeiten der durchsuchten Plattformen angepasst. Weitere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Für die Identifikation der relevanten Studien wurden die in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in den Abschnitten 4.3.1.1.2 und 4.3.2.3.1.2 beschrieben.

Darüber hinaus erfolgte am 16.11.2023 in folgenden Datenbanken eine Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu dem zu bewertenden Wirkstoff Elranatamab:

- *Clinical Data Suchportal* der Europäischen Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency, EMA*) (<https://clinicaldata.ema.europa.eu/>)
- Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) (<https://www.dimdi.de/dynamic/de/anzneimittel/anzneimittel-recherchieren/amis/>)

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Am 16.11.2023 erfolgte eine Suche auf der Internetseite des G-BA nach dem zu bewertenden Wirkstoff Elranatamab.

Es erfolgten keine Einschränkungen hinsichtlich der Kategorien Therapiegebiet, *Orphan Drug*-Status und Verfahrensstand. Zudem wurde eine generelle Suche mit dem Suchbegriff Elranatamab über das Suchfeld der Internetseite des G-BA durchgeführt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die in der bibliografischen Literaturrecherche, der Studienregistersuche und auf der Internetseite des G-BA identifizierten Publikationen bzw. Studien wurden zunächst auf Titel- und Abstract-Ebene anhand der in Abschnitt 4.2.2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5) bewertet. Die identifizierten, potenziell relevanten Publikationen wurden anschließend auf Volltext-Ebene beurteilt. Die Bewertung wurde von 2 reviewenden Personen unabhängig voneinander vorgenommen, wobei eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert wurden. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche sind mit Ausschlussgrund im Anhang 4-C dokumentiert. Ausgeschlossene Studien aus der Suche in Studienregistern sind mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Im vorliegenden Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.3.2 und Abschnitte 4.3.2.3.3.1.1 bis 4.3.2.3.3.4) werden die verwendeten Nachweise hinsichtlich ihrer Aussagekraft sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F untersucht. Die Bewertung von Verzerrungsaspekten erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus den Studienprotokollen und Studienberichten.

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen von Elranatamab gegenüber der zVT wird in Abschnitt 4.4.1 zusammenfassend beschrieben.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die zusammenfassende Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studie erfolgt für einarmige Studien anhand des *Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs* (TREND)-Statements. Es wird gemäß Dossievorlage das TREND-

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

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

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

Statement in Anhang 4-E ausgefüllt und ein Flow-Chart erstellt. Darüber hinaus werden wichtige Studiencharakteristika in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

Bei der Zulassungsstudie von Elranatamab im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um eine einarmige, nicht-vergleichende Interventionsstudie. Angesichts des Fehlens von RCT zu Elranatamab ist die vorliegende Evidenz für die zu betrachtende Fragestellung als beste verfügbare Evidenz zu sehen. Daher wird für die Nutzenbewertung von Elranatamab im vorliegenden Anwendungsgebiet der Nutzen und Zusatznutzen von Elranatamab auf der Basis der einarmigen Zulassungsstudie MagnetisMM-3 dargestellt.

Neben den Ergebnissen der Gesamtpopulation der Studie MagnetisMM-3, werden primär die Ergebnisse der Teilpopulation der Patient:innen, die in der Vergangenheit keine gegen BCMA-gerichtete Therapie erhalten haben (Kohorte A), präsentiert. Die Ergebnisse der im Rahmen des Zulassungsverfahrens betrachteten Teilpopulation der Patient:innen, die in der Vergangenheit eine gegen BCMA-gerichtete Therapie erhalten haben (Kohorte B), werden in Anhang 4-G ergänzend dargestellt. Da die laut Einschlusskriterien erforderliche vorangegangene Therapie in Kohorte B mit Belantamab-Mafodotin in 72 % der Fälle eine Behandlung mit einem Wirkstoff war, der aufgrund von einer unzureichenden Wirksamkeit die Zulassung im US Markt durch die *Food and Drug Administration* (FDA) verloren hat und deren bedingte Zulassung im europäischen Markt von der Europäischen Kommission nicht erneuert wird, haben die Ergebnisse für den deutschen Versorgungskontext keine Relevanz (4–6). In der

vorliegenden Nutzenbewertung wird daher primär Kohorte A betrachtet; die Ergebnisse der Gesamtpopulation werden aus Gründen der Vollständigkeit dargestellt. Darüber hinaus wird die Durchführung eines indirekten Vergleichs des zu bewertenden Wirkstoffs Elranatamab gegenüber der zVT einer patientenindividuellen Therapie zur Nutzenbewertung geprüft. Grundlage des Vergleichs sind Kohorte A der Studie MagnetisMM-3 mit dem zu bewertenden Wirkstoff Elranatamab und der externe Kontrollarme mit der zVT einer patientenindividuellen Therapie aus der TM-MM-Datenbank. Für den indirekten Vergleich wurde aus der Datenbank eine Kohorte extrahiert, die mit Kohorte A der Studie MagnetisMM-3 vergleichbar ist. Eine potenzielle Verzerrung durch *Confounder* wurde mittels PS-basierter Verfahren adressiert (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

Patientencharakteristika

Anhand folgender demographischer und krankheitsspezifischer Charakteristika, die zu *Baseline* erhoben wurden, wurden die Patient:innen in der Studie MagnetisMM-3 beschrieben (Tabelle 4-6):

Tabelle 4-6: Patientencharakteristika der Studie MagnetisMM-3

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
Demographische Charakteristika der Patient:innen	
Geschlecht	n (%) Männlich Weiblich
Alter (Jahre)	MW (SD) Median (Min; Max)
Altersgruppe	n (%) 18 bis < 65 Jahre ≥ 65 Jahre ≥ 65 bis < 75 Jahre < 75 Jahre ≥ 75 Jahre
Region	n (%) Nord Amerika Europa Asien Andere
Abstammung	n (%) Kaukasisch Schwarz oder afroamerikanisch Asiatisch Unbekannt Nicht berichtet
Ethnie	n (%) Hispanisch oder lateinamerikanisch

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
	Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch Nicht berichtet Fehlend
Krankheitsspezifische Charakteristika der Patient:innen	
Zeit seit initialer Diagnose (Monate)	MW (SD) Median (Min; Max)
ECOG <i>Performance Status</i>	n (%) 0 1 2
Krankheitsstadium gemäß R-ISS	n (%) I II III Unbekannt
Anzahl der vorherigen Therapielinien	MW (SD) Median (Min; Max) n (%) 2 3 4 5 >5
Zytogenetisches Risiko ^a	n (%) Standardrisiko Hohes Risiko Fehlend
EMD ^b gemäß Prüfarzt	n (%) Ja <i>Target EMD</i> Ausschließlich <i>non-target EMD</i> Nein Ausschließlich <i>non-target</i> Knochenläsionen Keine Läsion
EMD ^b gemäß BICR	n (%) Ja <i>Target EMD</i> Ausschließlich <i>non-target EMD</i> Nein Ausschließlich <i>non-target</i> Knochenläsionen Keine Läsion
Patient:innen mit ausschließlich <i>non-target</i> Knochenläsionen gemäß Prüfarzt	n (%)

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
	1-4 5-10
Patient:innen mit ausschließlich <i>non-target</i> Knochenläsionen gemäß BICR	n (%) 1-4 5-10
Myelomtyp	n (%) IgG Nicht-IgG IgA IgD Nur Leichtkettenmyelom Unbekannt
Messbare Erkrankung zu <i>Baseline</i> ^c	n (%) Ja Serum M-Protein Urin M-Protein Serum FLC ^d Nein
Plasmazellen im Knochenmark zu <i>Baseline</i>	n (%) < 50 % ≥ 50 % Fehlend
Nierenfunktion	n (%) CrCl ≤ 60 ml/min CrCl > 60 ml/min
Leberfunktion ^e	n (%) Normal Beeinträchtigt
Patient:innen mit mindestens einem schlechten Prognosefaktor ^f	n (%) Ja Nein
<p>a: Ein hohes zytogenetisches Risiko liegt vor, wenn eine der folgenden 3 chromosomalen Anomalien (gemäß FISH und/oder Karyotyping) besteht: T(4;14), T(14;16), DEL(17P).</p> <p>b: EMD wurde definiert als Vorhandensein eines Plasmozytoms (extramedullär und/oder paramedullär) mit einer Weichteilkomponente (gemäß FISH und Karyotyping).</p> <p>c: Eine messbare Erkrankung liegt vor, wenn mindestens eine der folgenden 3 Voraussetzungen erfüllt ist: Serum M-Protein ≥ 0,5 g/dl gemäß SPEP, Urin M-Protein-Ausscheidung ≥ 200 mg/24 Stunden gemäß UPEP, Serum-Immunglobulin FLC ≥ 10 mg/dl und abnormes Serum-Immunglobulin Kappa zu Lambda FLC Verhältnis (< 0,26 oder > 1,65)</p> <p>d: Umfasst Patient:innen mit ausschließlich messbaren FLC (gemäß FISH und Karyotyping).</p> <p>e: Normal: AST und Gesamtbilirubin ≤ ULN; beeinträchtigt: AST und/oder Gesamtbilirubin > ULN</p> <p>f: Umfasst Patient:innen, die mindestens einen der folgenden Prognosefaktoren aufweisen: ECOG <i>Performance Status</i> von 2, R-ISS von III, EMD gemäß BICR zu <i>Baseline</i>, hohes zytogenetisches Risiko oder Infiltration von Plasmazellen im Knochenmark von ≥ 50 %.</p>	

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
AST: Aspartat-Aminotransferase; BICR: Verblindetes zentrales Bewertungskomitee (<i>Blinded Independent Central Review</i>); CrCl: Kreatinin-Clearance (<i>Creatinine Clearance</i>); dl: Deziliter, ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; EMD: Extramedulläre Erkrankung (<i>Extramedullary Disease</i>); FISH: <i>Fluorescence In Situ Hybridization</i> ; FLC: Freie Leichtketten (<i>Free Light Chains</i>); g: Gramm; I: Immunglobulin; Max: Maximum; mg: Milligramm; min: Minute; Min: Minimum; ml: Milliliter; MW: Mittelwert; R-ISS: <i>Revised International Staging System</i> ; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SPEP: <i>Serum Protein Electrophoresis</i> ; ULN: <i>Upper Limit of Normal</i> ; UPEP: <i>Urine Protein Electrophoresis</i>	

Sofern verfügbar und/ oder aus den vorhandenen Daten ableitbar, wurden die Patient:innen in der relevanten Kohorte aus der TM-MM-Datenbank anhand folgender demographischer und krankheitsspezifischer Charakteristika, die zum Zeitpunkt des Therapiebeginns in der relevanten Therapielinie erhoben wurden, beschrieben (Tabelle 4-7):

Tabelle 4-7: Patientencharakteristika der Kohorte aus der TM-MM-Datenbank

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
Demographische Charakteristika der Patient:innen	
Geschlecht	n (%) Männlich Weiblich
Alter (Jahre)	MW (SD) Median (Min; Max)
Altersgruppe	n (%) 18 bis < 65 Jahre ≥ 65 bis < 75 Jahre ≥ 75 Jahre
Krankheitsspezifische Charakteristika der Patient:innen	
Zeit seit der initialen Diagnose (Jahre)	MW (SD) Median (Min; Max)
ECOG <i>Performance Status</i>	n (%) 0 1 2
Krankheitsstadium gemäß R-ISS ^a	n (%) I II III Fehlend

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
Krankheitsstadium gemäß ISS ^b	n (%) I II III Fehlend
<i>Charlston Comorbidity-Index</i>	MW (SD) Median (Min; Max)
Anzahl der vorherigen Therapielinien	MW (SD) Median (Min; Max) n (%) 3 4 5 > 5
Penta-exponiert	n (%)
Penta-refraktär	n (%) Ja Nein
Vorherige Stammzelltransplantation	n (%)
Zytogenetisches Risiko ^c	n (%) Standardrisiko Hohes Risiko Fehlend
EMD	n (%) Ja Nein Fehlend
Myelomtyp	n (%) IgG IgA IgD Nur Leichtkettenmyelom Unbekannt
Messbare Erkrankung ^c	n (%) Ja Nein Fehlend
Serum-Albumin	n (%) < 3,5 g/dl ≥ 3,5 g/dl Fehlend

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
<p>a: Stadium I: Serum Beta-2 Mikroglobulin < 3,5 mg/l, Serum-Albumin ≥ 3,5 g/dl, Standardrisiko für Chromosomenanomalien gemäß iFISH, normaler LDH-Wert; Stadium II: Kein Stadium I oder III; Stadium III: Serum Beta-2 Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l, hohes Risiko für Chromosomenanomalien gemäß iFISH oder hoher LDH-Wert.</p> <p>b: Stadium I: Serum Beta-2 Mikroglobulin < 3,5 mg/l und Serum-Albumin ≥ 3,5 g/dl; Stadium III: Serum Beta-2 Mikroglobulin < 3,5 mg/l und Serum-Albumin < 3,5 g/dl oder Serum Beta-2 Mikroglobulin 3,5 bis 5,5 mg/l unabhängig von Serum-Albumin; Stadium III: Serum Beta-2 Mikroglobulin > 5,5 mg/l.</p> <p>c: Das Charakteristikum wurde gemäß der für die Studie MagnetisMM-3 festgelegten Definition abgeleitet.</p> <p>ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; dl: Deziliter; EMD: Extramedulläre Erkrankung (<i>Extramedullary Disease</i>); g: Gramm, iFISH: <i>Interphase Fluorescence In Situ Hybridization</i>; Ig: Immunglobulin; ISS: <i>International Staging System</i>; LDH: Lactatdehydrogenase; Max: Maximum; mg: Milligramm; Min: Minimum; MW: Mittelwert; l: Liter; R-ISS: <i>Revised International Staging System</i>; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); TM-MM: TherapieMonitor Multiples Myelom</p>	

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Ableitung des medizinischen Nutzens und Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden gemäß §3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Ergebnisse bezüglich patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen.

Die dazu operationalisierten patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 4-8 dargestellt. Die Argumentation zur Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung dieser Endpunkte im Anwendungsgebiet erfolgt im Anschluss.

Tabelle 4-8: Übersicht der in dieser Nutzenbewertung dargestellten patientenrelevanten Endpunkte

Nutzendimension	Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (<i>Overall Survival, OS</i>)
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-Free Survival, PFS</i>) • Ansprechen (ORR, MRD-Negativitätsrate) • Patientenberichtete Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, EORTC QLQ-CIPN20, PGI-S und PGI-C) • Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <p>Supportive Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur Folgetherapie (<i>Time to Next Treatment, TTNT</i>) • Zeit bis zum Behandlungsabbruch (<i>Time to Discontinuation, TTD</i>) • Ansprechen (BOR, CRR, VGPR oder besser, CBR, TTBOR, TTR, TTCR, TTVGPR oder besser, DOR und DOCR)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) • Krankheitsspezifische Lebensqualität (EORTC QLQ-MY20)
Verträglichkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrads <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtrate

Nutzendimension	Endpunkte
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Häufige UE nach Systemorganklasse (<i>System Organ Class, SOC</i>) und bevorzugter Bezeichnung (<i>Preferred Term, PT</i>), die bei mindestens 10 % der Patient:innen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind • Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtrate ○ Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient:innen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtrate ○ Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient:innen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind • UE, die zum Therapieabbruch führten <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtrate ○ Darstellung nach SOC und PT • UE, die zum Tod führten (CTCAE-Grad 5) <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtrate • UE, von besonderem Interesse jeweils als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad (schwer, schwerwiegend): <ul style="list-style-type: none"> ○ Zytokin-Freisetzungssyndrom (<i>Cytokine Release Syndrome, CRS</i>) ○ Immuneffektorzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom (<i>Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS</i>) ○ Periphere Neuropathie
<p>BOR: Bestes Gesamtansprechen (<i>Best Overall Response</i>); CRR: Komplette Ansprechrate (<i>Complete Response Rate</i>); CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; DOCR: Dauer des kompletten Ansprechens (<i>Duration of Complete Response</i>); DOR: Dauer des Ansprechens (<i>Duration of Response</i>); EORTC QLQ-C30: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30</i>; EORTC QLQ-CIPN20: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy</i>; EORTC QLQ-MY20: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life – Multiple Myeloma Module 20</i>; EQ-5D VAS: <i>European Quality of Life Group 5 Dimensions Visuelle Analogskala</i>; ICANS: Immuneffektorzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom (<i>Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome</i>); MRD: Minimale Resterkrankung (<i>Minimal Residual Disease</i>); ORR: Objektive Ansprechrate (<i>Objective Response Rate</i>); OS: Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>); PFS: Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-Free Survival</i>); PGI-C: <i>Patient Global Impression of Change</i>; PGI-S: <i>Patient Global Impression of Severity</i>; PT: Bevorzugter Bezeichnung (<i>Preferred Term</i>); SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTBOR: Zeit bis zum besten Ansprechen (<i>Time to Best Overall Response</i>); TTCR: Zeit bis zum kompletten Ansprechen (<i>Time to Complete Response</i>); TTD: Zeit bis zum Behandlungsabbruch (<i>Time to Discontinuation</i>); TTNT: Zeit bis zur Folgetherapie (<i>Time to Next Treatment</i>); TTR: Zeit bis zum Ansprechen (<i>Time to Response</i>); UE: Unerwünschtes Ereignis; TTVGPR: Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen (<i>Time to Very Good Partial Response</i>); VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen (<i>Very Good Partial Response</i>)</p>	

Mortalität

Gesamtüberleben

Operationalisierung

Studie MagnetisMM-3

In der Studie MagnetisMM-3 wurde das OS definiert als die Zeit ab Therapiebeginn bis zum Tod jeglicher Ursache.

Patient:innen, die zum Zeitpunkt der Analyse noch lebten oder *Lost to Follow-up* waren und Patient:innen, die ihre Zustimmung zu einer weiteren Nachbeobachtung zurückgezogen haben, wurden am letzten Tag zensiert, an dem bekannt war, dass die Patient:innen noch lebten.

Die im Rahmen der Nutzenbewertung dargestellte Ereigniszeitanalyse entspricht der im statistischen Analyseplan (SAP) präspezifizierten Analyse.

TM-MM-Datenbank

In der TM-MM-Datenbank wurde das OS definiert als die Zeit ab Therapiebeginn bis zum Tod jeglicher Ursache.

Patient:innen, die zum Zeitpunkt der Analyse noch lebten, wurden zum Zeitpunkt der Analyse zensiert. Patient:innen, die *Lost to Follow-up* waren, wurden am Tag der letzten verfügbaren Datenerhebung zensiert.

Validität

Das OS ist objektiv und frei von subjektiven Einflüssen messbar. Das dem Endpunkt zugrunde liegende Ereignis (Tod jeglicher Ursache) ist eindeutig feststellbar und somit verzerrungsfrei interpretierbar.

Patientenrelevanz

Entsprechend §2 Satz 3 der 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“ (7). Die Verlängerung des Überlebens entspricht einem herausragenden Therapieziel bei der Behandlung des multiplen Myeloms, ist für die Patient:innen von grundlegender Bedeutung und gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (7, 8). Dementsprechend empfehlen sowohl das *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) der EMA als auch die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA die Erhebung des OS als primären oder zumindest sekundären Wirksamkeitsendpunkt in onkologischen Studien (8, 9).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Operationalisierung

Studie MagnetisMM-3

In der Studie MagnetisMM-3 wurde das PFS definiert als die Zeit ab Therapiebeginn bis zur bestätigten progressiven Erkrankung (*Progressive Disease*, PD) gemäß den *International Myeloma Working Group* (IMWG)-Kriterien oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat.

Das PFS wurde wie folgt zensiert:

- Patient:innen, bei denen kein Ereignis (bestätigte PD gemäß den IMWG-Kriterien oder Tod jeglicher Ursache) eintrat, wurden am Tag der letzten adäquaten Krankheitsbeurteilung zensiert,
- Patient:innen, die vor einem Ereignis (bestätigte PD gemäß den IMWG-Kriterien oder Tod jeglicher Ursache) eine neue Krebstherapie begonnen hatten, wurden am Tag der letzten adäquaten Krankheitsbeurteilung vor dem Beginn der neuen Krebstherapie zensiert,
- Patient:innen, bei denen ein Ereignis (bestätigte PD gemäß den IMWG-Kriterien oder Tod jeglicher Ursache) nach einer Unterbrechung von 2 oder mehr fehlenden Krankheitserhebungen eintrat, wurden am Tag der letzten adäquaten Krankheitsbeurteilung vor der Unterbrechung zensiert,
- Patient:innen, für die keine adäquate Krankheitsbeurteilung nach *Baseline* vorlag, wurden am Tag der 1. Dosis der Studienintervention zensiert, es sei denn, der Tod trat am oder vor dem Zeitpunkt der 2. geplanten Krankheitsbeurteilung ein (d. h. ≤ 70 Tage nach dem Datum der 1. Dosis); in diesem Fall wurde der Tod als Ereignis gewertet.

Die im Rahmen der Nutzenbewertung dargestellte Ereigniszeitanalyse entspricht der im SAP präspezifizierten Analyse.

TM-MM-Datenbank

In der TM-MM-Datenbank wurde das PFS definiert als die Zeit ab Therapiebeginn bis zur Krankheitsprogression (unter Verwendung einer Proxy-Variable: Beginn einer Folgetherapie) oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat.

Patient:innen, bei denen kein Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache) eintrat, wurden zum Zeitpunkt der Analyse zensiert. Patient:innen, die *Lost to Follow-up* waren, wurden am Tag der letzten verfügbaren Datenerhebung zensiert.

Validität

Das PFS wurde in der Studie MagnetisMM-3 auf Grundlage der standardisierten IMWG-Kriterien beurteilt, die eine objektive Tumorbewertung ermöglichen. Die Kriterien sind zur Tumorbewertung in der Indikation des multiplen Myeloms etabliert sowie validiert und werden von internationalen Arbeitsgruppen zur Bewertung des PFS empfohlen (10). In der TM-MM-Datenbank wurde das PFS über die Proxy-Variable Beginn einer Folgetherapie gemessen. Da anzunehmen ist, dass eine Folgetherapie nur im Fall einer Progression eingeleitet wird, wird die Bewertung des PFS anhand des Beginns einer Folgetherapie als valide angesehen.

Patientenrelevanz

Ein zentrales Therapieziel in der Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms ist die Stabilisierung der Erkrankung sowie die Kontrolle des Tumors und der Erhalt des aktuellen Gesundheitszustandes, indem die Krankheitsprogression verzögert wird (11–13). Auch wenn das PFS anhand von objektiven Verfahren über Laborparameter und teils Bildgebung bewertet wird, ist das PFS aufgrund der aus der Krankheitsprogression entstehenden körperlichen und psychosozialen Belastungen für die Patient:innen relevant (14). Die Erhebung des Krankheitsprogresses anhand von Laborparametern und teils bildgebenden Verfahren macht deutlich, dass ein Progress nicht immer durch die Patient:innen selbst spürbar oder erfahrbar ist. PFS ist somit ein Beispiel dafür, dass die Patientenrelevanz nicht allein an der direkten Wahrnehmbarkeit oder Erfahrbarkeit eines Endpunkts für die betroffenen Patient:innen festgemacht werden darf. Als Parameter des Ansprechens ist das PFS nicht nur im Kontext klinischer Arzneimittelprüfungen für den Nachweis der Wirksamkeit relevant, sondern besitzt auch im klinischen Alltag eine hohe therapie- und patientenrelevante Bedeutung (13). Das PFS bildet zum einen die Dauer der Aktivität eines Wirkstoffs gegen den Tumor ab. Zum anderen gibt es Aufschluss über das Anhalten einer Remission bzw. Stabilisierung und letztendlich über das Fortschreiten der Erkrankung. Das Ansprechen hat zudem Einfluss auf Therapieentscheidungen, die dem Befund nachfolgen (13). Diese Konsequenzen betreffen die Patient:innen unmittelbar.

Eine Krankheitsprogression stellt weiterhin einen prognostischen Faktor für das OS und eine Verschlechterung der Lebensqualität dar (15–18). Eine länger anhaltende Remission führt dagegen eher zur Verbesserung der Lebensqualität (18). Eine frühzeitige Erkennung der Veränderung des Tumors bzw. der Progression, noch vor dem Auftreten von Symptomen, ist daher von großer Bedeutung für eine patientengerechte Behandlung bei einer bösartigen und in hohem Maße heterogenen Erkrankung, die bei den meisten Patient:innen zum Tode führt (11, 13, 19, 20). Auch Patient:innen mit symptomatischem multiplen Myelom, die sich nach erfolgreicher Therapie in partieller oder kompletter Remission befinden, werden im deutschen Versorgungskontext im Verlauf mit dem Zweck kontrolliert, rechtzeitig ein Rezidiv zu erkennen und dessen Behandlung zu veranlassen, bevor klinische Komplikationen eintreten (13). Das PFS wird von Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften als Wirksamkeitsendpunkt in klinischen Studien in der Indikation multiples Myelom, sowie generell in der Onkologie, als bevorzugter und patientenrelevanter Endpunkt erachtet (8, 9, 11, 13).

Zeit bis zur Folgetherapie (supportiver Endpunkt zum progressionsfreien Überleben)*Operationalisierung*Studie MagnetisMM-3

In der Studie MagnetisMM-3 wurde die Zeit bis zur Folgetherapie (*Time to Next Treatment*, TTNT) definiert als die Zeit ab Therapiebeginn bis zum Beginn einer Folgetherapie.

Patient:innen, die vor einem Ereignis (Beginn einer Folgetherapie) verstorben waren, wurden am letzten Tag zensiert, an dem bekannt war, dass die Patient:innen noch lebten. Patient:innen, bei denen bis zum Zeitpunkt der Analyse kein Ereignis (Beginn einer Folgetherapie) eintrat und Patient:innen, die *Lost to Follow-up* waren, wurden zum letzten verfügbaren Erhebungszeitpunkt zensiert.

TM-MM-Datenbank

In der TM-MM-Datenbank wurde die TTNT definiert als die Zeit ab Therapiebeginn bis zum Beginn einer Folgetherapie.

Patient:innen, die vor einem Ereignis (Beginn einer Folgetherapie) verstorben waren, wurden am letzten Tag zensiert, an dem bekannt war, dass die Patient:innen noch lebten. Patient:innen, bei denen kein Ereignis (Beginn einer Folgetherapie) eintrat, wurden zum Zeitpunkt der Analyse zensiert. Patient:innen, die *Lost to Follow-up* waren, wurden am Tag der letzten verfügbaren Datenerhebung zensiert.

Zeit bis zum Behandlungsabbruch (supportiver Endpunkt)*Operationalisierung*Studie MagnetisMM-3

In der Studie MagnetisMM-3 wurde die Zeit bis zum Behandlungsabbruch (*Time to Discontinuation*, TTD) definiert als Zeit ab Therapiebeginn bis zum Behandlungsabbruch.

Patient:innen, die vor einem Ereignis (Behandlungsabbruch) verstorben waren, wurden am letzten Tag zensiert, an dem bekannt war, dass die Patient:innen noch lebten. Patient:innen, bei denen bis zum Zeitpunkt der Analyse kein Ereignis (Behandlungsabbruch) eintrat oder, die *Lost to Follow-up* waren, wurden zum letzten verfügbaren Erhebungszeitpunkt zensiert.

TM-MM-Datenbank

In der TM-MM-Datenbank wurde die TTD definiert als die Zeit ab Therapiebeginn bis zum Behandlungsabbruch der aktuellen Therapielinie.

Patient:innen, die vor einem Ereignis (Behandlungsabbruch) verstorben waren, wurden am letzten Tag zensiert, an dem bekannt war, dass die Patient:innen noch lebten. Patient:innen, bei denen kein Ereignis (Behandlungsabbruch) eintrat, wurden zum Zeitpunkt der Analyse zensiert. Patient:innen, die *Lost to Follow-up* waren, wurden am Tag der letzten verfügbaren Datenerhebung zensiert.

Ansprechen

Operationalisierung

In der Studie MagnetisMM-3 wurde das Ansprechen gemäß den IMWG-Kriterien im Rahmen von 2 konsekutiven Bewertungen evaluiert. Den IMWG-Kriterien entsprechen wurden die folgenden Definitionen herangezogen:

- Stringentes komplettes Ansprechen (*Stringent Complete Response, sCR*)
 - Komplettes Ansprechen (*Complete Response, CR*) wie unten beschrieben plus:
 - Normales Verhältnis an freien Leichtketten (*Free Light Chains, FLC*) im Serum und die Abwesenheit klonaler Zellen in Knochenmarkbiopsien/ Knochenmarkaspiraten (*Bone Marrow Aspirate, BMA*) bestimmt mittels Immunhistochemie, Immunofluoreszenz oder Durchflusszytometrie,
 - Wenn die einzige messbare Erkrankung anhand der Serum-FLC-Werte gemessen wird, ist sCR definiert als normales Serum-FLC-Verhältnis von 0,26-1,65 plus die Abwesenheit klonaler Zellen in Knochenmarkbiopsien/ BMA bestimmt mittels Immunhistochemie, Immunofluoreszenz oder Durchflusszytometrie.
- CR:
 - Negative Immunfixation im Serum und Urin, Verschwinden jeglicher Weichteilplasmazytome und < 5 % Plasmazellen in BMA,
 - Wenn die einzige messbare Erkrankung anhand der Serum-FLC-Werte gemessen wird, ist CR definiert als normales Serum-FLC-Verhältnis von 0,26-1,65 plus die negative Immunfixation im Serum und Urin, Verschwinden jeglicher Weichteilplasmazytome und < 5 % Plasmazellen in BMA.
- Sehr gutes partielles Ansprechen (*Very Good Partial Response, VGPR*)
 - M-Protein detektierbar im Serum und Urin mittels Immunfixation, aber nicht mittels Elektrophorese oder ≥ 90 % Reduktion des M-Proteins im Serum und zusätzlich ein M-Protein-Wert von < 100 mg/24h im Urin,
 - Wenn die einzige messbare Erkrankung anhand der Serum-FLC-Werte gemessen wird, ist VGPR definiert als eine ≥ 90 % Reduktion der Differenz zwischen beteiligter und unbeteiligter FLC.
 - Zusätzlich wird zu den oben genannten Kriterien eine Größenreduktion von Weichteilmanifestationen um ≥ 90 % im Vergleich zur *Baseline* vorausgesetzt, bezogen auf die Summe der Produkte aus dem jeweils größten Längs- und Querdurchmesser (*Sum of Products of Diameters, SPD*).

- Partielles Ansprechen (*Partial Response*, PR):
 - $\geq 50\%$ Verringerung des M-Proteins im Serum und zusätzlich Reduktion des M-Proteins im 24h-Sammelurin um $\geq 90\%$ oder auf weniger als 200 mg/24h,
 - Falls das M-Protein in Serum und Urin nicht bestimmbar ist, wird eine Verkleinerung des Unterschieds zwischen den Werten beteiligter und unbeteiligter FLC um $\geq 50\%$ anstelle der M-Protein-Kriterien vorausgesetzt.
 - Zusätzlich wird zu den oben genannten Kriterien eine Größenreduktion von Weichteilmanifestationen um $\geq 50\%$ vorausgesetzt, bezogen auf die SPD.
- Minimales Ansprechen (*Minimal Response*, MR):
 - Eine Reduktion des M-Proteins im Serum um $\geq 25\%$ aber $\leq 49\%$ und eine Reduktion des M-Proteins im 24h-Sammelurin um 50-89 %. Zusätzlich wird zu den oben genannten Kriterien eine Größenreduktion von Weichteilmanifestationen um $\geq 50\%$ vorausgesetzt, bezogen auf die SPD.
- Stabile Erkrankung (*Stable Disease*, SD) bzw. kein Ansprechen:
 - Eine SD liegt vor, wenn die oben bzw. unten genannten Kriterien für sCR, CR, VGPR, PR, MR oder PD nicht erfüllt sind.
- PD:
 - Eines oder mehrere der folgenden Kriterien:
 - Anstieg mindestens eines der folgenden Kriterien um $\geq 25\%$ im Vergleich zum niedrigsten Wert während des Ansprechens:
 - M-Protein im Serum (absoluter Anstieg um $\geq 0,5$ g/dl),
 - Anstieg des M-Proteins im Serum um ≥ 1 g/dl, wenn der niedrigste erreichte Wert der Serum-M-Komponenten ≥ 5 g/dl gewesen ist,
 - M-Protein im Urin (der absolute Anstieg muss ≥ 200 mg/24h betragen),
 - Bei Patient:innen mit nicht bestimmbarem M-Protein im Serum und Urin: Die Differenz zwischen beteiligter und unbeteiligter FLC (der absolute Anstieg muss ≥ 10 mg/dl betragen),
 - Bei Patient:innen, bei denen sowohl das M-Protein im Serum und Urin als auch die beteiligten FLC nicht bestimmbar sind: Anteil

der Plasmazellen im Knochenmark (absoluter Anstieg muss $\geq 10\%$ betragen),

- Auftreten neuer Knochenläsionen, Vergrößerung mindestens einer Knochenläsion im Vergleich zum Nadir (Zeitpunkt, zu dem die Knochenläsionen am kleinsten waren) um $\geq 50\%$ in Bezug auf die SPD,
- Vergrößerung einer Knochenläsion in ihrem längsten Durchmesser um $\geq 50\%$, wenn die Läsion zuvor eine kurze Durchmesserachse > 1 cm aufgewiesen hat,
- Anstieg der zirkulierenden Plasmazellen um $\geq 50\%$ (ein Minimum von 200 Zellen/ μl), wenn dieses Kriterium die einzige Feststellung der Krankheit ist.

Zur Evaluation der für die Bewertung relevanten Aspekte im Zusammenhang mit dem Ansprechen wurden die folgenden Endpunkte dargestellt:

- ORR

Die ORR wurde definiert als der Anteil der Patient:innen, die ein OR, d. h. ein sCR, CR, VGPR oder PR erreichten.

- MRD-Negativitätsrate

Die MRD-Negativitätsrate wurde definiert als der Anteil der Patient:innen mit sCR/ CR und MRD-Negativität (bewertet durch ein Zentrallabor) gemäß den IMWG-Sequenzierungskriterien durch BMA. Die MRD-Negativität wurde auf Basis des Schwellenwerts von 10^{-5} kernhaltigen Zellen definiert.

Die im Rahmen der Nutzenbewertung dargestellte binäre Analyse entspricht der im SAP präspezifizierten Analyse.

Validität

Das Ansprechen ist objektiv messbar und wurde durch ein verblindetes zentrales Bewertungskomitee (*Blinded Independent Central Review*, BICR) gemäß den IMWG-Kriterien bewertet, die eine objektive Tumorbewertung ermöglichen. Die IMWG-Kriterien sind im Anwendungsgebiet des multiplen Myeloms etabliert sowie validiert und werden von internationalen Arbeitsgruppen zur Bewertung des Ansprechens empfohlen (10).

Patientenrelevanz

Gemäß den Therapieleitlinien ist das erste Behandlungsziel das schnelle Erreichen eines Ansprechens, einhergehend mit Symptomkontrolle und Normalisierung der myelombedingten Komplikationen (11–13). Das Erreichen einer Remission, die durch den Endpunkt ORR dargestellt wird, ist ein grundlegendes Ziel der Therapie des multiplen Myeloms und somit als patientenrelevant anzusehen.

Der früheste messbare Therapieerfolg ist nach den IMWG-Kriterien die Reduktion von Myelomzellen im Knochenmark, welche Aussagen über Wirksamkeit und Prognose treffen kann. Die Reduktion der Myelomzellen wird in erster Linie durch eine Abnahme des nachweisbaren M-Proteins im Blut oder Urin dargestellt. Das Therapieansprechen ermöglicht eine Beurteilung der Wirksamkeit und Prognose der Therapie und ist relevant für die Entscheidung, ob eine begonnene Therapie fortgesetzt werden soll (10). Ein objektives Therapieansprechen, dargestellt durch die ORR, spiegelt ein signifikantes Ansprechen wieder, das mit einer positiven Beeinflussung der krankheitsbedingten Symptome und damit einer deutlichen Verbesserung des Patientenwohls einhergeht (21–23). Eine Verringerung des M-Proteins im Serum und Urin kann eine myelombedingte Niereninsuffizienz bzw. ein myelombedingtes Nierenversagen (eine der häufigsten Todesursachen beim multiplen Myelom) verhindern oder verzögern (24, 25). Eine Verringerung der Myelomzellen im Knochenmark kann zu einem Rückgang der patientenrelevanten Symptome führen, die mit Knochenabbau oder beeinträchtigter Blutbildung in Verbindung stehen, wie Knochenschmerzen, schwere Infektionen, Müdigkeit und Symptome des zentralen Nervensystems (11). Ein frühes Therapieansprechen ist wünschenswert, da sich die Symptomlast mit dem Ansprechen verringert. Art, Tiefe und Dauer des Ansprechens sind prognostische Faktoren für das OS der Patient:innen (26–28). Insbesondere ist die Erfassung des Ansprechens anhand der ORR in der Onkologie weithin anerkannt (29–31) und wird auch von der FDA als gültiger Wirksamkeitsendpunkt verwendet (9).

Der MRD-Status wird als Maß für die Tumorlast der Patient:innen sowie der Tiefe des Ansprechens angesehen und dient der Prognose des Rezidivrisikos (32–34). Das Erreichen einer MRD-Negativität deutet auf ein sehr gutes Ansprechen hin und wird als prognostisch wichtiger Surrogatendpunkt für das OS und PFS bei Patient:innen mit multiplen Myelom diskutiert (34). Dies wurde durch Daten aus klinischen Studien und Meta-Analysen bestätigt, die einen starken Zusammenhang zwischen einem Erreichen einer MRD-Negativität mit einer deutlichen Verbesserung des Gesundheitszustands und der Lebensqualität der Patient:innen aufwiesen (35). So zeigen eine umfangreiche Meta-Analyse (36) und Expert:innen (32, 37) auf, dass ein negativer MRD-Status in hohem Maße mit einem verlängerten PFS und OS der Patient:innen assoziiert ist. Nach dieser Meta-Analyse ist die MRD-Negativität mit einer signifikant verbesserten Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden, unabhängig vom Krankheitsstadium (neu diagnostiziertes oder rezidiertes/refraktäres multiples Myelom), den Grenzwerten für die MRD-Sensitivität, dem zytogenetischen Risiko, der Methodik der MRD-Bewertung (z. B. Durchflusszytometrie, *Next Generation Sequencing* [NGS] etc.), der Tiefe des klinischen Ansprechens zum Zeitpunkt der MRD-Messung und der MRD-Bewertung vor der Erhaltungstherapie und 12 Monate nach Beginn der Erhaltungstherapie (36).

Die Erfassung des MRD-Status mittels Durchflusszytometrie oder NGS bei Patient:innen, die eine CR nach den aktuellen IMWG-Kriterien erreicht haben, ermöglicht eine besonders sensitive oder tiefgehende Bestimmung der verbliebenen Krankheitslast (11, 38, 39).

Ein negativer MRD-Status bei nachweislicher CR wird zukünftig verstärkt Einfluss auf die Dauer, Intensität und Länge der Therapie in Studien haben (40).

Supportive Endpunkte zum Ansprechen

- Bestes Gesamtansprechen (*Best Overall Response*, BOR)

Das BOR wurde definiert als das beste Ansprechen über alle Tumorbewertungen hinweg ab Therapiebeginn bis zur ersten bestätigten PD oder bis zum Tod jeglicher Ursache - je nachdem, was zuerst eintrat.

- Komplette Ansprechrates (*Complete Response Rate*, CRR)

Die CRR wurde definiert als der Anteil der Patient:innen, die ein sCR oder CR erreichten.

- VGPR oder besser

Die Rate der Patient:innen mit VGPR oder besser wurde definiert als der Anteil der Patient:innen mit sCR, CR oder VGPR.

- *Clinical Benefit Rate* (CBR)

Die CBR wurde definiert als der Anteil der Patient:innen mit sCR, CR, VGPR, PR oder MR.

- Zeit bis zum besten Ansprechen (*Time to Best Overall Response*, TTBOR)

Die TTBOR wurde definiert als die Zeit ab Therapiebeginn bis zur ersten bestätigten Dokumentation eines Ansprechens gemäß den IMWG-Kriterien. Die TTBOR wurde analog zum PFS zensiert.

- Zeit bis zum Ansprechen (*Time to Response*, TTR)

Die TTR wurde definiert als die Zeit ab Therapiebeginn bis zur ersten bestätigten Dokumentation eines OR gemäß den IMWG-Kriterien. Die TTR wurde analog zum PFS zensiert.

- Zeit bis zum kompletten Ansprechen (*Time to Complete Response*, TTCR)

Die TTCR wurde definiert als die Zeit ab Therapiebeginn bis zur ersten bestätigten Dokumentation eines CR gemäß den IMWG-Kriterien. Die TTCR wurde analog zum PFS zensiert.

- Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen (*Time to Very Good Partial Response*, TTVGPR) oder besser

Die TTVGPR oder besser wurde definiert als die Zeit ab Therapiebeginn bis zur ersten bestätigten Dokumentation eines VGPR oder besser gemäß den IMWG-Kriterien. Die TTVGPR oder besser wurde analog zum PFS zensiert.

- Dauer des Ansprechens (*Duration of Response, DOR*)

Die DOR bei Patient:innen mit einem OR wurde definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten und bestätigten OR bis zur bestätigten PD gemäß den IMWG-Kriterien oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat.

- Dauer des kompletten Ansprechens (*Duration of Complete Response, DOCR*)

Die DOCR bei Patient:innen mit einem CR wurde definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten und bestätigten CR bis zur bestätigten PD gemäß den IMWG-Kriterien oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat.

Patientenberichtete Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-C30

Operationalisierung

Der EORTC QLQ-C30 ist ein multidimensionales, von Patient:innen berichtetes Instrument, zur Erhebung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei onkologischen Erkrankungen. Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen zur Symptomatik und Lebensqualität von onkologischen Patient:innen, unterteilt in 3 Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit/Erbrechen und Schmerz), 6 einzelne Symptom-Items (Appetitverlust, Diarrhö, Dyspnoe, Obstipation, Insomnie und finanzielle Schwierigkeiten), 5 Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, soziale Funktion und kognitive Funktion) und eine Skala für den allgemeinen Gesundheitszustand und die Lebensqualität (41, 42).

Die Symptomskalen und -items wurden der Endpunktkategorie Morbidität untergeordnet, während die Ergebnisse der Funktionsskala und der Skala für den allgemeinen Gesundheitszustand und die Lebensqualität der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität untergeordnet wurden.

Die Fragen zu den Symptom- und Funktionsskalen sowie die Symptomitems werden vom Patienten/von der Patientin auf einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen bewertet (1 Punkt: „überhaupt nicht“, 2 Punkte: „wenig“, 3 Punkte: „mäßig“ und 4 Punkte: „sehr“).

Die Skala für den globalen Gesundheitszustand und die Lebensqualität wird auf einer Likert-Skala mit 7 Antwortoptionen bewertet (1 = „sehr schlecht“ bis 7 = „ausgezeichnet“).

Die Ergebnisse wurden linear gemäß des EORTC QLQ-C30 *Scoring Manuals* auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Für die funktionalen und die globalen Lebensqualitätsskalen repräsentieren höhere Werte höhere Level an Funktionen/Lebensqualität, für symptomorientierte Skalen repräsentieren höhere Werte einen höheren Schweregrad der Symptome (42).

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden Ereigniszeitanalysen dargestellt. In Einklang mit der Erläuterung des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und den Vorgaben des G-BA wurden für den EORTC QLQ-C30 Ereigniszeitanalysen mit einem Schwellenwert von ≥ 10 Punkten berichtet (43). Dieser Schwellenwert wurde auch in

bisherigen Verfahren zum multiplen Myelom sowohl von G-BA als auch IQWiG anerkannt (44–50). Für die Symptom- und Funktionsskalen, die Symptomitems sowie die Skala für den allgemeinen Gesundheitszustand und die Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 wurde jeweils die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber *Baseline* betrachtet.

Patient:innen, bei denen bis zum Zeitpunkt der Analyse kein Ereignis (erstmalige Verschlechterung in der jeweiligen Skala bzw. dem jeweiligen Item um ≥ 10 Punkte gegenüber *Baseline*) eintrat, wurden zum Zeitpunkt der letzten Bewertung der patientenberichteten Endpunkte (*Patient-Reported Outcome*, PRO) zensiert.

Als supportive Analyse wurde die mittlere Veränderung in der jeweiligen Skala bzw. dem jeweiligen Item zu *Baseline* dargestellt. Zusätzlich wurden die Verlaufsbeobachtungen grafisch dargestellt.

Die im Rahmen der Nutzenbewertung supportiv dargestellte Analyse der Verlaufsbeobachtungen entspricht der im SAP präspezifizierten Analyse.

Validität

Der EORTC QLQ-C30 ist ein etablierter Fragebogen zur Erhebung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, dessen Validität und Änderungssensitivität in verschiedenen onkologischen Erkrankungen, insbesondere bei Patient:innen mit multiplen Myelom, bestätigt wurde (41, 51–53).

Patientenrelevanz

Symptome sind in der Regel durch die Patient:innen selbst erfahrbare negative Begleiterscheinungen einer Erkrankung, die zum einen durch die Erkrankung selbst, zum anderen aber auch durch die zur Behandlung eingesetzte Therapie verursacht werden können. Darüber hinaus ist eine Reduzierung der Symptomatik gemäß §2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant einzuschätzen (3, 7). Die Symptomskalen und -items des EORTC QLQ-C30 erfassen die patientenberichtete Symptomatik und die daraus resultierende Einschätzung des Gesundheitszustands. Die Symptomskalen und -items des EORTC QLQ-C30 stellen demnach patientenrelevante Endpunkte dar und wurden auch in bisherigen Verfahren zum multiplen Myelom sowohl von G-BA als auch IQWiG als patientenrelevant anerkannt (50, 54–56).

Patientenberichtete Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-MY20

Operationalisierung

Der EORTC QLQ-MY20 ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Erhebung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität beim multiplen Myelom. Er umfasst die Symptomskalen Krankheitssymptome (6 *Items*) und Nebenwirkungen (10 *Items*) der Behandlung zur Bewertung der patientenberichteten Symptomatik (57). Zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden die Funktionsskalen Zukunftsperspektive (3 *Items*) und Körperwahrnehmung (1 *Item*) herangezogen.

Die Fragen werden vom Patienten/ von der Patientin auf einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen bewertet (1 Punkt: „überhaupt nicht“, 2 Punkte: „wenig“, 3 Punkte: „mäßig“ und 4 Punkte: „sehr“). Für die Funktionsskalen repräsentieren höhere Werte höhere Level an Funktion/ Lebensqualität, für symptomorientierte Skalen repräsentieren höhere Werte einen höheren Schweregrad der Symptome (42).

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden Ereigniszeitanalysen dargestellt. In Einklang mit der Erläuterung des IQWiG und den Vorgaben des G-BA wurden für den EORTC QLQ-MY20 Ereigniszeitanalysen mit einem Schwellenwert von ≥ 15 Punkten (15 % der Skalenspannweite) berichtet (58). Dieser Schwellenwert wurde auch in bisherigen Verfahren zum multiplem Myelom anerkannt (48, 50, 59). Für die Symptom- sowie die Funktionsskalen des EORTC QLQ-MY20 wurde jeweils die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte gegenüber *Baseline* betrachtet.

Patient:innen, bei denen bis zum Zeitpunkt der Analyse kein Ereignis (erstmalige Verschlechterung in der jeweiligen Skala um ≥ 15 Punkte gegenüber *Baseline*) eintrat, wurden zum Zeitpunkt der letzten PRO-Bewertung zensiert.

Als supportive Analyse wurde die mittlere Veränderung in der jeweiligen Skala zu *Baseline* dargestellt. Zusätzlich wurden die Verlaufsbeobachtungen grafisch dargestellt.

Die im Rahmen der Nutzenbewertung supportiv dargestellte Analyse der Verlaufsbeobachtungen entspricht der im SAP präspezifizierten Analyse.

Validität

Der EORTC QLQ-MY20 wurde speziell für die Indikation multiples Myelom als Ergänzung zum EORTC QLQ-C30 konzipiert und validiert (57, 60) und wurde von IQWiG und G-BA in bisherigen Verfahren zum multiplen Myelom anerkannt (48, 50).

Patientenrelevanz

Symptome sind in der Regel durch die Patient:innen selbst erfahrbare negative Begleiterscheinungen einer Erkrankung, die zum einen durch die Erkrankung selbst, zum anderen aber auch durch die zur Behandlung eingesetzte Therapie verursacht werden können. Darüber hinaus ist eine Reduzierung der Symptomatik gemäß §2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant einzuschätzen (3, 7). Patient:innen mit multiplen Myelom leiden unter krankheitsspezifischen Symptomen, die den allgemeinen Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinträchtigen. Zu den häufigsten Symptomen gehören Schmerz, Fatigue und Einschränkungen der physischen Funktionsfähigkeit (11, 13, 19, 20). Die Symptomskalen des EORTC QLQ-MY20 erfassen die patientenberichtete Symptomatik und die daraus resultierende Einschätzung des Gesundheitszustands. Die Symptomskalen des EORTC QLQ-MY20 stellen demnach patientenrelevante Endpunkte dar (48, 58).

Patientenberichtete Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-CIPN20

Operationalisierung

Der EORTC QLQ-CIPN20 ist ein von der EORTC entwickeltes und patientenberichtetes Instrument zur Erhebung der chemotherapiebedingten peripheren Neuropathie (61). Der Fragebogen enthält 20 Fragen, die in sensorische (9 *Items*), motorische (8 *Items*) und autonome Symptome (3 *Items*) unterteilt sind, die zu 3 Symptomskalen zusammengefasst werden.

Die Fragen werden vom Patienten/ von der Patientin auf einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen bewertet (1 Punkt: „gar nicht“ bis 4 Punkte: „sehr“). Die Ergebnisse werden auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte einem höheren Schweregrad der Symptome entsprechen (62).

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden Ereigniszeitanalysen dargestellt. In Einklang mit der Erläuterung des IQWiG und den Vorgaben des G-BA wurden für den EORTC QLQ-CIPN20 Ereigniszeitanalysen mit einem Schwellenwert von ≥ 15 Punkten (15 % der Skalenspannweite) berichtet (58). Dieser Schwellenwert wurde in einem bisherigen Verfahren zum multiplem Myelom anerkannt (63). Für die Symptomskalen des EORTC QLQ-CIPN20 wurde jeweils die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte gegenüber *Baseline* betrachtet.

Patient:innen, bei denen bis zum Zeitpunkt der Analyse kein Ereignis (erstmalige Verschlechterung in der jeweiligen Skala um ≥ 15 Punkte gegenüber *Baseline*) eintrat, wurden zum Zeitpunkt der letzten PRO-Bewertung zensiert.

Als supportive Analyse wurde die mittlere Veränderung in der jeweiligen Skala zu *Baseline* dargestellt. Zusätzlich wurden die Verlaufsbeobachtungen grafisch dargestellt.

Die im Rahmen der Nutzenbewertung supportiv dargestellte Analyse der Verlaufsbeobachtungen entspricht der im SAP präspezifizierten Analyse.

Validität

Die Validität des EORTC-QLQ-CIPN20-Fragebogens wurde als PRO in zahlreichen Studien hinreichend untersucht und nachgewiesen (62, 64–70). Der Fragebogen hat gute psychometrische Eigenschaften; so wurde die interne Konsistenz der 3 Skalen mit Cronbachs Alpha-Koeffizienten zwischen 0,73 und 0,88 ermittelt (61, 62) und auch in einer neueren Studie bekräftigt (67). Auch die Korrelationen zwischen den *Items* und dem Gesamtscore sind für die meisten *Items* moderat und liegen zwischen 0,44 und 0,63 (62). Außerdem korrelieren die Skalen des EORTC QLQ-CIPN20 stark mit den *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)-Graden für periphere Neuropathie, wobei Patient:innen mit peripherer Neuropathie mit höheren CTCAE-Graden schlechtere EORTC QLQ-CIPN20-Scores aufwiesen (70).

Patientenrelevanz

Symptome sind in der Regel durch die Patient:innen selbst erfahrbare negative Begleiterscheinungen einer Erkrankung, die zum einen durch die Erkrankung selbst, zum

anderen aber auch durch die zur Behandlung eingesetzte Therapie verursacht werden können. Darüber hinaus ist eine Reduzierung der Symptomatik gemäß §2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant einzuschätzen (3, 7). Der EORTC QLQ-CIPN20 ist ein Instrument zur Erhebung der peripheren Neuropathie, welche ein Symptom bei Patient:innen mit multiplem Myelom darstellt (11, 13, 61, 71, 72). Dieses Symptom entsteht durch eine Schädigung des peripheren Nervensystems, das für die Übertragung von Informationen zwischen dem zentralen Nervensystem (ZNS) und dem Rest des Körpers sorgt. Wenn diese Übertragung gestört ist, können z. B. Bewegungen nicht mehr ausgeführt werden. Die Rückleitung von Informationen aus der Peripherie zum ZNS ist ebenfalls gestört, wenn diese Nerven geschädigt sind (73). Die geschädigten sensorischen, motorischen und autonomen Nervenbahnen führen zu sehr unangenehmen sensorischen Symptomen (z. B. Taubheit, Kribbeln), Schwäche, autonomen Symptomen (z. B. frühzeitiges Sättigungsgefühl, Impotenz, orthostatische Hypotonie, Schweißanomalie), oder neuropathischen (brennenden, stechenden, elektrischen) Schmerzen (74). Eine medikamentöse Therapie des multiplen Myeloms kann das Risiko einer peripheren Neuropathie erhöhen (75), die über Monate persistieren oder die Aktivitäten des täglichen Lebens und die Lebensqualität der Patient:innen für den Rest ihres Lebens beeinträchtigen kann (76, 77). Die EORTC QLQ-CIPN20 stellt demnach einen patientenrelevanten Endpunkt dar (58).

Patientenberichtete Symptomatik gemessen mittels PGI-S und PGI-C

Operationalisierung

Der PGI-S ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Beurteilung des aktuellen Schweregrads der Symptome. Der PGI-C ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Bewertung der Veränderungen der Krankheitssymptome seit Studienbeginn.

Der PGI-S wurde anhand einer 4-Punkte-Skala („keine“; „mild“; „moderat“; „schwer“; „sehr schwer“) bewertet (78). Der PGI-C wurde anhand einer 5-Punkte-Skala („viel besser“; „etwas besser“; „keine Veränderung“; „etwas schlechter“; „viel schlechter“) bewertet, wobei der Gesundheitszustand vor der Therapie und zum aktuellen Zeitpunkt vom Patienten/ von der Patientin miteinander verglichen werden soll (79, 80).

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden Ereigniszeitanalysen dargestellt. In Einklang mit der Erläuterung des IQWiG und den Vorgaben des G-BA wurden für den PGI-S Ereigniszeitanalysen mit einem Schwellenwert von $\geq 0,45$ Punkten berichtet (58). Dieser Schwellenwert wurde auch in bisherigen Verfahren anerkannt (48, 81). Für den PGI-S wurde die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um $\geq 0,45$ Punkte gegenüber *Baseline* und die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um $\geq 0,45$ Punkte gegenüber *Baseline* betrachtet. Für den PGI-C wurde die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Gesundheitszustandes unter der Therapie als „etwas schlechter“ oder „viel schlechter“ und Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes unter der Therapie als „etwas besser“ oder „viel besser“ betrachtet. Analoge Auswertungen wurden auch in bisherigen Verfahren anerkannt (48, 81).

Patient:innen, bei denen bis zum Zeitpunkt der Analyse kein Ereignis (erstmalige Verschlechterung bzw. Verbesserung im PGI-S um $\geq 0,45$ Punkte oder erstmalige Einschätzung des Gesundheitszustandes unter der Therapie als „etwas schlechter“ oder „viel schlechter“ bzw. „etwas besser“ oder „viel besser“) eintrat, wurden zum Zeitpunkt der letzten PRO-Bewertung zensiert.

Als supportive Analyse wurde die mittlere Veränderung im PGI-S zu *Baseline* dargestellt. Zusätzlich wurden die Verlaufsbeobachtungen grafisch dargestellt.

Die im Rahmen der Nutzenbewertung supportiv dargestellte Analyse der Verlaufsbeobachtungen entspricht der im SAP präspezifizierten Analyse.

Validität

Die Validität des PGI-S wurde bereits in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bewertet und wurde im Anwendungsgebiet des multiplen Myeloms als valide eingeschätzt (48).

Die Ergebnisse zur Konstruktvalidität des PGI-S aus einer Studie mit Männern, die an Symptomen des unteren Harntrakts bei benigner Prostatahyperplasie leiden, deuten darauf hin, dass eine schwache Korrelation zwischen den klinischen Parametern und den wahrgenommenen Symptomen besteht. Der PGI-S ist ein wertvolles und nützliches Instrument für klinische Studien und die Praxis, da es eine patientenberichtete Bewertung der Symptome ist, die die Erfolgsaussichten der Behandlung widerspiegelt (82).

In einer Studie zur Bewertung des Schweregrads der Schlaflosigkeit wurde der PGI-S als einfaches, aber valides, zuverlässiges, reaktionsschnelles, sensibles und aussagekräftiges Verfahren beurteilt (83).

Die Validität des PGI-C wurde bei Patient:innen mit Fibromyalgie untersucht. Es wurde eine schwache Korrelation zwischen dem PGI-C und anderen Messgrößen zur Erfassung des Krankheitsschweregrads festgestellt, wonach der PGI-C ein klinisch relevantes Instrument zur Bewertung der wahrgenommenen Auswirkungen der Krankheitsbewältigung darstellt (80).

Patientenrelevanz

Symptome sind in der Regel durch die Patient:innen selbst erfahrbare negative Begleiterscheinungen einer Erkrankung, die zum einen durch die Erkrankung selbst, zum anderen aber auch durch die zur Behandlung eingesetzte Therapie verursacht werden können. Darüber hinaus ist eine Reduzierung der Symptomatik gemäß §2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant einzuschätzen (3, 7). Dementsprechend wurde die Erhebung der Symptomatik mittels PGI-S und PGI-C als patientenrelevanter Endpunkt im Anwendungsgebiet des multiplen Myeloms entsprechend §2 Satz 3 der AM-NutzenV bereits akzeptiert (48).

Gesundheitszustand gemessen mittels EQ-5D VAS

Operationalisierung

Die VAS des Fragebogens EQ-5D ist ein etabliertes, validiertes und patientenberichtetes Instrument zur Erhebung des Gesundheitszustands. Der/ die Patient:in bewertet seinen/ ihren allgemeinen Gesundheitszustand anhand der VAS auf einer Skala von 0 bis 100, wobei 0 den denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und 100 den denkbar besten Gesundheitszustand widerspiegelt.

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden Ereigniszeitanalysen dargestellt. In Einklang mit der Erläuterung des IQWiG und den Vorgaben des G-BA wurden für die EQ-5D VAS Ereigniszeitanalysen mit einem Schwellenwert von ≥ 15 Punkten (15 % der Skalenspannweite) berichtet (58). Dieser Schwellenwert wurde auch in bisherigen Verfahren zum multiplem Myelom anerkannt (48, 84, 85). Für die EQ-5D VAS wurde die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte gegenüber *Baseline* betrachtet.

Patient:innen, bei denen bis zum Zeitpunkt der Analyse kein Ereignis (erstmalige Verschlechterung in der jeweiligen Skala um ≥ 15 Punkte gegenüber *Baseline*) eintrat, wurden zum Zeitpunkt der letzten PRO-Bewertung zensiert.

Als supportive Analyse wurde die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS zu *Baseline* dargestellt. Zusätzlich wurden die Verlaufsbeobachtungen grafisch dargestellt.

Die im Rahmen der Nutzenbewertung supportiv dargestellte Analyse der Verlaufsbeobachtungen entspricht der im SAP präspezifizierten Analyse.

Validität

Die Validität der EQ-5D VAS wurde bereits in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bewertet und auch im Anwendungsgebiet des multiplen Myeloms als valide eingeschätzt (48, 59, 86).

Patientenrelevanz

Die VAS des Fragebogens EQ-5D kann unabhängig von einer spezifischen Krankheit den allgemeinen Gesundheitszustand von Patient:innen messen. Der „Allgemeine Gesundheitszustand (mittels EQ-5D VAS)“ wird als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend §2 Satz 3 der AM-NutzenV angesehen und wurde vom G-BA in mehreren Verfahren im Anwendungsgebiet des multiplen Myeloms zur Nutzenbewertung als patientenrelevant akzeptiert (48, 59, 86).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30

Operationalisierung

Der Aufbau des EORTC QLQ-C30 Fragebogens sowie die für die Nutzenbewertung betrachteten Operationalisierungen und Analysen wurde bereits zuvor unter der Nutzenbewertungskategorie Morbidität detailliert beschrieben.

Validität

Die Validität des EORTC QLQ-C30 Fragebogens wurde bereits zuvor unter der Nutzenbewertungskategorie Morbidität detailliert beschrieben.

Patientenrelevanz

Die Funktionsskalen und die Skala für den globalen Gesundheitszustand und die Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 erfassen das Empfinden des Patienten/ der Patientin bezüglich der persönlichen Alltagsfunktionen, des Gesundheitszustands und der Lebensqualität. Der möglichst lange Erhalt einer möglichst hohen Lebensqualität ist von entscheidender Patientenrelevanz und zählt zu den grundlegenden Therapiezielen bei Patient:innen mit multiplem Myelom. Ergänzend hierzu gilt die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowohl gemäß §2 Satz 3 der AM-NutzenV als auch nach Ansicht des IQWiG zu den unbestreitbar patientenrelevanten Endpunkten einer klinischen Untersuchung und ist geeignet, im Rahmen einer Nutzenbewertung nach §35a SGB V zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden (3, 7, 58). Die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 stellen demnach patientenrelevante Endpunkte dar und wurden auch in bisherigen Verfahren zum multiplen Myelom sowohl von G-BA als auch IQWiG als patientenrelevant anerkannt (50, 55, 56).

Krankheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-MY20

Operationalisierung

Der Aufbau des EORTC QLQ-MY20 Fragebogens sowie die für die Nutzenbewertung betrachteten Operationalisierungen und Analysen wurde bereits zuvor unter der Nutzenbewertungskategorie Morbidität detailliert beschrieben.

Validität

Die Validität des EORTC QLQ-MY20 Fragebogens wurde bereits zuvor unter der Nutzenbewertungskategorie Morbidität detailliert beschrieben.

Patientenrelevanz

Die Funktionsskalen des EORTC QLQ-MY20 erfassen das krankheitsspezifische Empfinden des Patienten/ der Patientin bezüglich der persönlichen Alltagsfunktionen, des Gesundheitszustands und der Lebensqualität. Der möglichst lange Erhalt einer möglichst hohen Lebensqualität ist von entscheidender Patientenrelevanz und zählt zu den grundlegenden Therapiezielen bei Patient:innen mit multiplem Myelom. Ergänzend hierzu gilt die krankheitsspezifische Lebensqualität sowohl gemäß §2 Satz 3 der AM-NutzenV als auch nach

Ansicht des IQWiG zu den unbestreitbar patientenrelevanten Endpunkten einer klinischen Untersuchung und ist geeignet, im Rahmen einer Nutzenbewertung nach §35a SGB V zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden (3, 7, 58). Die Funktionsskalen des EORTC QLQ-MY20 stellen demnach patientenrelevante Endpunkte dar und wurden auch in bisherigen Verfahren zum multiplen Myelom sowohl von G-BA als auch IQWiG als patientenrelevant anerkannt (48, 55, 58).

Verträglichkeit

Im Rahmen der Zulassung eines Arzneimittels muss dessen Unbedenklichkeit und Verträglichkeit anhand der Dokumentation von UE nachgewiesen werden.

Unerwünschte Ereignisse

Der Begriff Nebenwirkung bezeichnet eine zusätzliche, schädliche und unbeabsichtigte Reaktion auf den Wirkstoff neben der intendierten Hauptwirkung (87). Dagegen versteht man unter dem Begriff UE jegliche unerwünschte Reaktionen bzw. unerwünschte Effekte, die innerhalb einer interventionellen Studie auftreten, auch unabhängig vom untersuchten Arzneimittel.

Operationalisierung

Die Erhebung der UE erfolgte in der Studie MagnetisMM-3 ab der 1. Dosis Elranatamab bis hin zu 90 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation (*Safety Follow-up*) oder dem Beginn einer neuen Anti-Tumor-Therapie minus 1 Tag.

Alle Analysen basieren auf *Treatment Emergent Adverse Events*, sofern nicht anders angegeben.

Zur Evaluierung der für die Bewertung relevanten Aspekte wurden die folgenden Endpunkte dargestellt:

- UE jeglichen Schweregrads
 - Gesamtrate
 - Häufige UE nach SOC und bevorzugter Bezeichnung (*Preferred Term*, PT), die bei mindestens 10 % der Patient:innen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)
 - Gesamtrate
 - Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient:innen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind

- SUE
 - Gesamtrate
 - Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient:innen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
- UE, die zum Therapieabbruch führten
 - Gesamtrate
 - Darstellung nach SOC und PT
- UE, die zum Tod führten (CTCAE-Grad 5)
 - Gesamtrate
- UE von besonderem Interesse, jeweils als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad (schwer, schwerwiegend):
 - Zytokin-Freisetzungssyndrom (*Cytokine Release Syndrome*, CRS)
 - Immuneffektorzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom (*Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*, ICANS)
 - Periphere Neuropathie

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden Ereigniszeitanalysen dargestellt. Für jeden Endpunkt wurde die Zeit bis zum ersten Ereignis betrachtet.

Patient:innen, bei denen bis zum Zeitpunkt der Analyse kein Ereignis eintrat und Patient:innen, die verstorben waren bevor eine Ereignis eintrat, wurden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung zensiert.

Validität

Die Erfassung des Verträglichkeitsprofil ist bei interventionellen, klinischen Prüfungen zwingend erforderlich und wird nach verbindlichen internationalen Standards (Gute klinische Praxis, [*Good Clinical Practice*, GCP], *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* [ICH] E6) berichtet (88). Hierfür werden alle von den Patient:innen spontan berichteten UE in freier Textform („*verbatim*“) erfasst. Anschließend gewährleistet eine Kodierung in einheitlichem und international verbindlichem Vokabular (*Medical Dictionary for Regulatory Activities* [MedDRA]) die wissenschaftliche Auswertung. Die UE in der Studie MagnetisMM-3 wurden standardmäßig und gemäß GCP erhoben und gemäß MedDRA Version 25.0 kodiert und gemäß *National Cancer Institute* (NCI) CTCAE Version 5.0 bewertet. Davon ausgenommen waren die UE von besonderem Interesse

CRS und ICANS, die vom Prüfarzt gemäß den Kriterien der *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) eingestuft wurden.

Patientenrelevanz

Ein Wirkstoff kann im Rahmen einer Therapie neben der erwünschten Wirkung auf die behandelte Erkrankung auch unerwünschte Wirkungen hervorrufen, die die Patient:innen neben der eigentlichen Erkrankung zusätzlich physisch und psychisch belasten können und die der/die Patient:in unmittelbar erlebt und berichtet. Dies kann unter anderem zu einer reduzierten Therapieadhärenz führen. Eine detaillierte Erfassung der UE erlaubt die Erstellung des Toxizitätsprofils einer Medikation und ist daher für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Der Nachweis der Verringerung von UE zählt zu den Aspekten einer Verbesserung der therapiebedingten Morbidität sowie der Lebensqualität und ist ein durch das IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt (58). Die Patientenrelevanz ist als allgemein anerkannt in der Nutzenbewertung zu betrachten. Die VerfO des G-BA §3 Absatz 1, 5. Kapitel nennt die Verringerung der Nebenwirkungen explizit als patientenrelevanten Effekt (3).

Auswertung der Endpunkte in der Studie MagnetisMM-3

Die Analyse der Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte erfolgte in der Studie MagnetisMM-3 gemäß SAP basierend auf dem *Safety-Analysis-Set* (SAS), das alle eingeschlossenen Patient:innen umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhalten haben. Die Analysen der patientenberichteten Endpunkte (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurden auf Basis des *PRO-Analysis-Set* durchgeführt, das alle Patient:innen des SAS umfasst, für die eine *Baseline*- und mindestens eine *Post-Baseline*-PRO-Bewertung vorliegt.

Im Ergebnisteil des vorliegenden Modul 4 A wurden die in Tabelle 4-9 angegebenen Analysen für die patientenrelevanten bzw. supportiven Endpunkte dargestellt:

Tabelle 4-9: Übersicht der Analysen für die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte

Endpunkt	Binär	Verlaufsbeobachtungen	Ereigniszeiten
OS	-	-	●
PFS	-	-	●
TTNT ^a	-	-	●
TTD ^a	-	-	●
Ansprechen			
ORR	●	-	-
MRD-Negativitätsrate	●	-	-
BOR ^a	●	-	-
CR ^a	●	-	-
VGPR oder besser ^a	●	-	-
CBR ^a	●	-	-
TTBOR ^a	-	-	●

Endpunkt	Binär	Verlaufsbeobachtungen	Ereigniszeiten
TTR ^a	-	-	●
TTCR ^a	-	-	●
TTVGR oder besser ^a	-	-	●
DOR ^a	-	-	●
DOCR ^a	-	-	●
EORTC QLQ-C30	-	● ^b	●
EORTC QLQ-MY20	-	● ^b	●
EORTC QLQ-CIPN20	-	● ^b	●
PGI-S	-	● ^b	●
PGI-C	-	-	●
EQ-5D VAS	-	● ^b	●
Verträglichkeit	-	-	●
a: Supportiver Endpunkt b: Supportive Analyse BOR: Bestes Gesamtansprechen (<i>Best Overall Response</i>); CBR: <i>Clinical Benefit Rate</i> ; CR: Komplettes Ansprechen (<i>Complete Response</i>); DOCR: Dauer des kompletten Ansprechens (<i>Duration of Complete Response</i>); DOR: Dauer des Ansprechens (<i>Duration of Response</i>); EORTC QLQ C30: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30</i> ; EORTC QLQ-CIPN20: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy</i> ; EORTC QLQ-MY20: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life – Multiple Myeloma Module 20</i> ; EQ-5D VAS: <i>European Quality of Live Group 5 Dimensions Visuelle Analogskala</i> ; MRD: Minimale Resterkrankung (<i>Minimal Residual Disease</i>); ORR: Gesamtansprechrare (<i>Overall Response Rate</i>); OS: Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>); PFS: Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-Free Survival</i>); PGI-C: <i>Patient Global Impression of Change</i> ; PGI-S: <i>Patient Global Impression of Severity</i> ; TTBOR: Zeit bis zum besten Ansprechen (<i>Time to Best Overall Response</i>); TTCR: Zeit bis zum kompletten Ansprechen (<i>Time to Complete Response</i>); TTD: Zeit bis zum Behandlungsabbruch (<i>Time to Discontinuation</i>); TTNT: Zeit bis zur Folgetherapie (<i>Time to Next Treatment</i>); TTR: Zeit bis zum Ansprechen (<i>Time to Response</i>); TTVGR: Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen (<i>Time to Very Good Partial Response</i>); VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen (<i>Very Good Partial Response</i>)			

Binäre Analysen

Für die Endpunkte ORR, MRD-Negativitätsrate, BOR, CRR, VGPR oder besser und CBR zum Ansprechen zeigte die tabellarische Ergebnisdarstellung die Anzahl der Studienteilnehmenden, die in die Analyse eingegangen sind, sowie die Anzahl und den Anteil der Studienteilnehmenden mit mindestens einem Ereignis. Das entsprechende 95 %-Konfidenzintervall (KI) der Ereignisrate wurde anhand der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

Bewertungen des Ansprechens, die nach dem Beginn einer Folgetherapie erhoben wurden, wurden in der Analyse ausgeschlossen, sofern diese nicht zur Bestätigung einer Krankheitsprogression erforderlich waren. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.

Ereigniszeitanalysen

Für die Endpunkte OS, PFS, TTNT, TTD und die Endpunkte TTBOR, TTR, TTCR, TTVGR oder besser, DOR und DOCR zum Ansprechen sowie die patientenberichteten Endpunkte EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, EORTC QLQ-CIPN20, PGI-S, PGI-C und EQ-5D VAS wurden tabellarisch die Anzahl der Studienteilnehmenden unter Risiko, die Anzahl und der Anteil der Studienteilnehmenden mit mindestens einem Ereignis, die Anzahl und der Anteil der zensierten Studienteilnehmenden inklusive Angabe der Zensierungsgründe sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis (Ereigniszeitanalyse) angegeben. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode und das zugehörige 95 %-KI anhand der Brookmeyer und Crowley-Methode berechnet. Sofern die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht wurde, wurde in diesem Fall nicht erreicht (*Not Applicable*, NA) in die entsprechende Zelle eingefügt. Für die Endpunkte OS und PFS wurden zudem Kaplan-Meier-Schätzer der Wahrscheinlichkeit nach 3, 6, 9, 12, 15, 18 und 24 Monaten ohne Ereignis zu bleiben, dargestellt.

Für die patientenberichteten Endpunkte EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, EORTC QLQ-CIPN20, PGI-S, PGI-C und EQ-5D VAS wurden die Ergebnisse einer Ereigniszeitanalyse auf Basis von etablierten Schwellenwerten (*Minimal Important Difference* [MID]) oder basierend auf dem Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite gemäß IQWiG Methodenpapier Version 7.0 dargestellt (58). Alle patientenberichteten Endpunkte werden mit der beschriebenen Ereigniszeitanalyse ausgewertet.

Zusätzlich zu der tabellarischen Darstellung wurden Kaplan-Meier-Kurven inklusive der Angabe der Patientenzahl, die zu den ausgewählten Studienzeitpunkten unter Risiko standen, erstellt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden die Kaplan-Meier-Kurven in Anhang 4-G dargestellt.

Verlaufsbeobachtungen

Für stetige Endpunkte (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, EORTC QLQ-CIPN20, PGI-S und EQ-5D VAS) wurden MMRM-Analysen durchgeführt und tabellarisch die Anzahl der analysierten Studienteilnehmenden, Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (*Standard Deviation*, SD) zu Studienbeginn (*Baseline*) und die mittlere Veränderung anhand des *Least Squares* (LS)-MW mit Standardfehler (*Standard Error*, SE) zu jeder Visite dargestellt. Das MMRM mit unstrukturierter Kovarianz-Matrix beinhaltet gemäß SAP die festen Effekte Alter (< 65 vs. ≥ 65), Geschlecht (männlich vs. weiblich), *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) *Performance Status* (0 vs. ≥ 1), Extramedulläre Erkrankung (*Extramedullary Disease*, EMD) (ja vs. nein), hohes zytogenetisches Risiko (ja vs. nein), vorherige BCMA-Behandlung (ja vs. nein) und Zeit (Visite) sowie den entsprechenden *Baseline*-Wert als Kovariable. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.

Zusätzlich zu der tabellarischen Darstellung wurden die Verlaufsbeobachtungen grafisch dargestellt.

Datenschnitte

Für die Studie MagnetisMM-3 lagen mehrere Datenschnitte vor:

- Datenschnitt zum 23.03.2022: Präspezifizierte ereignisgetriebene Interimsanalyse
- Datenschnitt zum 14.10.2022: Präspezifizierte ereignisgetriebene finale Analyse des primären Endpunkts
- Datenschnitt zum 12.01.2023: Nicht-präspezifiziertes Sicherheits-Update zur Einreichung bei der FDA
- Datenschnitt zum 14.03.2023: Nicht-präspezifizierter aktuellster Datenschnitt für die PRO-Analysen für *Health Technology Assessment* (HTA)-Zwecke
- Datenschnitt zum 16.04.2023: Nicht-präspezifizierter aktuellster Datenschnitt für die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen auf Basis einer EMA-Anforderung

Im vorliegenden Modul 4 A wurden die Ergebnisse der Analysen basierend auf dem jeweils aktuellsten und demnach für die Nutzenbewertung relevantesten Datenschnitt präsentiert (Datenschnitt vom 14.03.2023 für PRO-Analysen; Datenschnitt vom 16.04.2023 für Wirksamkeits- und Verträglichkeitsanalysen), da kein relevanter Unterschied zu den vorherigen Datenschnitten zu erwarten ist bzw. die vorherigen Datenschnitte keinen zusätzlichen Informationsgewinn zu den neuen Datenschnitten liefern.

Auswertung der Endpunkte für die indirekten Vergleiche

Da für den deutschen Versorgungskontext von Elranatamab die Kohorte A maßgeblich ist, wurden die indirekten Vergleiche basierend auf Kohorte A der Studie MagnetisMM-3 und einer entsprechenden Kohorte aus der deutschen TM-MM-Datenbank durchgeführt.

Im Ergebnisteil des vorliegenden Modul 4 A wurden für die patientenrelevanten Endpunkte OS und PFS sowie die supportiven Endpunkte TTNT und TTD Ereigniszeitanalysen dargestellt. Für diese Endpunkte wurden tabellarisch die Anzahl der Studienteilnehmenden unter Risiko, die Anzahl und der Anteil der Studienteilnehmenden mit mindestens einem Ereignis sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis pro Behandlungsgruppe angegeben (Ereigniszeitanalyse). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode und das zugehörige 95 %-KI anhand der Brookmeyer und Crowley-Methode berechnet. Der Behandlungseffekt wurde als *Hazard Ratio* (HR) mit 95 %-KI und p-Wert berechnet anhand eines *Proportional Hazards* Regressionsmodell nach Cox. Sofern die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht wurde, wurde in diesem Fall NA in die entsprechende Zelle eingefügt. Zusätzlich zu der tabellarischen Darstellung wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt und stratifiziert nach den Behandlungsarmen, inklusive der Angabe der Patientenzahl, die zu den ausgewählten Studienzeitpunkten unter Risiko standen, dargestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die Bewertung auf der Grundlage von einer einarmigen Studie und eines indirekten Vergleichs erfolgte.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sensitivitätsanalysen zur Studie MagnetisMM-3

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse der Studie MagnetisMM-3 wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben

- Ereigniszeitanalyse des PFS bewertet durch den Prüfarzt

Sensitivitätsanalyse zu unerwünschten Ereignissen

- Ereigniszeitanalysen der UE unter Ausschluss der Ereignisse, die auf das Fortschreiten der Grunderkrankung zurückzuführen sind (UE jeglichen Schweregrads, schwere UE und SUE; siehe Anhang 4-G)

Supportive Analyse

Des Weiteren wurden supportive Analysen dargestellt, mit dem Zweck die Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen von Elranatamab zusätzlich zu stärken und die Konsistenz der Ergebnisse über verschiedene Analysen hinweg zu überprüfen. Hierbei handelt es sich einerseits um weitere Endpunkte, die nicht patientenrelevant sind, und andererseits um weitere Analysen, welche den Nutzen und Zusatznutzen von Elranatamab unterstützen.

Die Auswertungen wurden entsprechend in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

Folgende supportive Endpunkte wurden unterstützend dargestellt:

- TTNT
- TTD
- Ansprechen (BOR, CRR, VGPR oder besser, CBR, TTBOR, TTR, TTCR, TTVGPR oder besser, DOR und DOCR)

Folgende Analyse zu den patientenrelevanten Endpunkten, patientenberichtete Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, EORTC QLQ-CIPN20 und PGI-S), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) und krankheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-MY20) wurde supportiv dargestellt:

- Mittlere Veränderung zu *Baseline* anhand einer MMRM-Analyse

Sensitivitätsanalyse zum indirekten Vergleich

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf Basis der mittels sIPTW gewichteten Kohorten wurden die maßgeblichen Analysen auf Basis der durch *Propensity Score Matching* (PSM) gematchten Kohorten sowie anhand eines multiplen Regressionsmodells, *Doubly robust*-Vergleichs und einer *Quantitative Bias*-Analyse wiederholt. Eine detaillierte Beschreibung der Methodik ist in Abschnitt 4.2.5.6 zu finden.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Um die Abhängigkeit der Ergebnisse von bestimmten Patientencharakteristika und weiteren Faktoren zu untersuchen, wurden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Im vorliegenden Modul 4 A wurden die für die Studie MagnetisMM-3 präspezifizierten Subgruppen für die zugelassene Indikation dargestellt. Einige der Subgruppen konnten auch auf Basis der Erhebungen für die TM-MM-Datenbank untersucht werden, womit die Berechnung eines indirekten Vergleichs der Ergebnisse in diesen kongruenten Subgruppen prinzipiell möglich ist. Es handelt sich dabei um die in Tabelle 4-10 aufgeführten Merkmale:

Tabelle 4-10: Erhebung von Subgruppen für indirekte Vergleiche

Subgruppenmerkmal	Studie MagnetisMM-3	TM-MM-Datenbank	Indirekte Vergleiche möglich
Zytogenetik zu <i>Baseline</i> (hohes Risiko vs. Standardrisiko)	×	×	×
Plasmazellen im Knochenmark zu <i>Baseline</i> (< 50 % vs. ≥ 50 %)	×		
Vorherige Stammzelltransplantation (ja vs. nein)	×	×	×
Krankheitsstadium gemäß R-ISS (I-II vs. III)	×	×	×
Anzahl der vorherigen Therapielinien (≤ 5, > 5)	×	×	×
Myelomtyp (IgG vs. nicht-IgG vs. nur Leichtkettenmyelom)	×	×	×
Alter (< 65 vs. ≥ 65; < 75 vs. ≥ 75)	×	×	×
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	×	×	×
Geographische Region (Nord Amerika vs. Europa vs. Asien vs. Andere)	×		

Subgruppenmerkmal	Studie MagnetisMM-3	TM-MM- Datenbank	Indirekte Vergleiche möglich
Herkunft (kaukasisch vs. andere)	×		
Nierenfunktion (CrCl ≤ 60 ml/min vs. > 60 ml/min)	×		
Leberfunktion (normal vs. beeinträchtigt)	×		
Refraktär gegenüber der letzten Therapie (ja vs. nein)	×	×	×
Penta refraktär (ja vs. nein)	×	×	×
ECOG <i>Performance Status</i> (0 vs. 1-2)	×	×	×
CrCl: Kreatinin-Clearance (<i>Creatinine Clearance</i>); ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; Ig: Immunglobulin; R-ISS: <i>Revised International Staging System</i> ; TM-MM: TherapieMonitor Multiples Myelom			

Die Merkmale Alter, Geschlecht und Schweregrad sind laut VerFO des G-BA gefordert. Zusätzlich werden potenzielle geografische Unterschiede durch den Faktor Region untersucht. Eine detailliertere Unterteilung der Studienpopulation auf Länder- oder Zentrumsebene wurde darüber hinaus nicht als sinnvoll erachtet, da die Anzahl der Patient:innen in den jeweiligen Subgruppen zu gering für eine Interpretation von Behandlungseffekten ist.

Für die Ereigniszeit-Endpunkte, für die ein indirekter Vergleich möglich ist, wurde die Subgruppenvariable als Zwei-Wege-Interaktion mit der Behandlung sowie als Haupteffekt in das sIPTW-gewichtete Modell aufgenommen (subgruppenbildender Faktor + Behandlung × subgruppenbildender Faktor). Der Interaktionstest ist ein Wald-Test.

Es wurden detaillierte Ergebnisse zu Subgruppen präsentiert, wenn es mindestens Belege auf eine Interaktion (2-seitiger p-Wert des Interaktionstests < 0,05) zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gab.

Gemäß Allgemeine Methoden Version 7.0 wurden Subgruppenanalysen nur dann durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind (58).

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns sind Interaktionsanalysen allein auf Basis der Ergebnisse der Studie MagnetisMM-3 nicht möglich. Die Subgruppenanalysen wurden in Anhang 4-G dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Es wurde ein indirekter Vergleich des zu bewertenden Wirkstoffs Elranatamab gegenüber der zVT einer patientenindividuellen Therapie durchgeführt. Dieser beruht auf PS-basierten Verfahren, wobei die Daten der Kohorte A der Studie MagnetisMM-3 den Daten aus der TM-MM-Datenbank mit deutschen Patient:innen gegenübergestellt wurden. Der indirekte Vergleich wurde aufgrund der Relevanz für den deutschen Versorgungskontext für Kohorte A der Studie MagnetisMM-3 und der TM-MM-Datenbank mit Patient:innen aus Deutschland durchgeführt.

Selektion der relevanten Kohorten aus der Datenbank

Um das Verzerrungsrisiko bei der Durchführung des indirekten Vergleichs zu minimieren, wurden die Prinzipien zur Nachbildung einer Zielpopulation angewendet (89) und der folgende schrittweise Ansatz bei der Selektion der Kohorte aus der TM-MM-Datenbank verfolgt:

1. Ein- und Ausschlusskriterien: Um die Vergleichbarkeit zu maximieren, wurden die Ein- und Ausschlusskriterien für die Patient:innen der Kohorte A der Studie MagnetisMM-3 auf die Patient:innen aus der Datenbank angewandt. Zusätzlich wurden Patient:innen der Studie MagnetisMM-3 wie auch aus der Datenbank ausgeschlossen, die weniger als 3 vorangegangene Therapielinien durchlaufen hatten.

2. Behandlungsstrategien: Es wurde der Beginn der Elranatamab-Monotherapie in der Studie MagnetisMM-3 mit dem Beginn der patientenindividuellen Therapie in der Datenbank verglichen.
3. Zuweisungsverfahren: Sowohl die Patient:innen als auch das behandelnde Personal der Studie MagnetisMM-3 als auch der Datenbank hatten von der zugewiesenen Behandlung Kenntnis. Patient:innen der Datenbank wurden in die Kohorte für den indirekten Vergleich eingeschlossen, sofern die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt waren und Informationen zu den präspezifizierten *Confoundern* vorhanden waren.
4. Ergebnisse: OS, PFS, TTNT und TTD wurden in der Studie MagnetisMM-3 und der Datenbank vergleichbar erhoben.
5. Nachbeobachtung: Die Patient:innen wurden ab *Baseline* bis zum Zeitpunkt des Todes, *Lost to Follow-up* oder dem Ende der Nachbeobachtung beobachtet.
6. Kausaler Effekt: *Intention to Treat* (ITT)-Effekt.

Selektion der relevanten *Confounder*

Zur Selektion der relevanten *Confounder* wurde zunächst eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Aus den in der Literaturrecherche identifizierten Studien wurden die Variablen selektiert, die am stärksten und konsistent mit den Endpunkten in Studien zum rezidierten und refraktären multiplen Myelom korrelierten. Darüber hinaus wurden Interviews mit medizinischen Experten geführt, um alle relevanten *Confounder* zu identifizieren. Es erfolgte zudem ein Abgleich mit den identifizierten *Confoundern* in anderen Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet multiples Myelom.

Die Untersuchungen ergaben, dass die Variablen Alter, Geschlecht, zytogenetisches Risiko, Anzahl der vorherigen Therapielinien sowie Krankheitsstadium gemäß *International Staging System* (ISS) bzw. *Revised International Staging System* (R-ISS) am stärksten mit dem zukünftigen *Outcome* der Patient:innen zusammenhängen. Laborwerte wie Hämoglobin (nicht verfügbar in der TM-MM-Datenbank) und Serum-Albumin weisen eine begrenzte Evidenz als prognostische Variablen auf. Des Weiteren wurden der EMD-Status, eine Leberfunktionsstörung und die Belastung durch Komorbiditäten, erfasst über den *Charlston Comorbidity-Index*, als relevante Faktoren für die Krankheitsprognose identifiziert.

Bei der Durchführung der indirekten Vergleiche wurden *Confounder* gemäß der Verfügbarkeit der entsprechenden Variablen in der Datenbank sowie der klinischen Bedeutung und Relevanz für die Krankheitsprognose berücksichtigt. Fehlende Werte in den verfügbaren *Confounder*-Variablen wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.

Die in Tabelle 4-11 aufgeführten *Confounder* wurden als relevant für die Adjustierung der Populationen eingestuft und entsprechend der Verfügbarkeit in der Datenbank in den Analysen eingeschlossen.

Tabelle 4-11: Relevante *Confounder* für die Adjustierung in den indirekten Vergleichen

Relevante <i>Confounder</i>	Verfügbarkeit in der TM-MM-Datenbank
Alter (stetig)	×
Geschlecht (männlich, weiblich)	×
Krankheitsstadium gemäß (R-)ISS (I, II, III)	×
ECOG <i>Performance Status</i> (0, 1, 2)	×
Zeit seit initialer Diagnose (stetig)	×
Anzahl der vorherigen Therapielinien (stetig)	×
Penta refraktär (ja, nein)	×
EMD (ja, nein)	
<i>Charlston Comorbidity-Index</i> (stetig)	×
Vorherige Stammzelltransplantation (ja, nein)	×
Zytogenetisches Risiko ^a zu <i>Baseline</i> (hohes Risiko, Standardrisiko)	
Serum-Albumin ^a (< 3,5 g/dl, ≥ 3,5 g/dl) innerhalb von 90 Tagen vor oder zu <i>Baseline</i> (stetig)	×
Hämoglobin (g/l) innerhalb von 90 Tagen vor oder zu <i>Baseline</i> (stetig)	
Leberfunktion innerhalb von 90 Tagen vor oder zu <i>Baseline</i> (normal, beeinträchtigt)	
<p>a: Da die als relevant identifizierten <i>Confounder</i> zytogenetisches Risiko und Serum-Albumin bereits über den weiteren relevanten <i>Confounder</i> Krankheitsstadium gemäß (R-)ISS berücksichtigt werden, wurden diese in den Analysen nicht zusätzlich berücksichtigt.</p> <p>dl: Deziliter; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; EMD: Extramedulläre Erkrankung (<i>Extramedullary Disease</i>); g: Gramm, ISS: <i>International Staging System</i>; l: Liter; R-ISS: <i>Revised International Staging System</i>; TM-MM: TherapieMonitor Multiples Myelom</p>	

In der Versorgungsrealität wird das als relevant identifizierte zytogenetische Risiko nicht routinemäßig erhoben, was zu einem sehr hohen Anteil an fehlenden Werten in der Datenbank führt (> 70 %). Um dennoch verfügbare Information zum zytogenetischen Risiko zu nutzen, wurde das Krankheitsstadium gemäß R-ISS berücksichtigt. Zudem wurde der potenzielle *Confounder* Serum-Albumin bereits über das Krankheitsstadium gemäß (R-)ISS berücksichtigt, sodass dieser nicht zusätzlich in das Modell aufgenommen wurde.

Patientencharakteristika

Die Patient:innen der relevanten Kohorte aus der TM-MM-Datenbank wurden anhand der demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika in Tabelle 4-7 beschrieben. Zur Überprüfung der Vergleichbarkeit der Kohorte A aus der Studie MagnetisMM-3 und der relevanten Kohorte aus der TM-MM-Datenbank wurde zu allen stetigen und dichotomen Variablen eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) berechnet. Die SMD zur Bewertung der Vergleichbarkeit wurden sowohl vor Gewichtung bzw. Matching als auch nach Gewichtung

bzw. Matching berechnet und dargestellt. Bei einer $SMD \geq 0,2$ wurde von einer Imbalance zwischen den Behandlungsarmen ausgegangen (58).

Stabilized Inverse Probability of Treatment Weighting zur Confounder-Adjustierung

Die zu vergleichenden Kohorten wurden mittels sIPTW gewichtet. Hierzu wurden zunächst mittels MI fehlende Werte in den relevanten *Confoundern* ersetzt (90, 91). Anschließend wurde durch logistische Regression für jeden Patienten/ jede Patientin ein PS geschätzt, wobei die abhängige Variable ein binärer Indikator für den Behandlungsarm war. Der PS eines Patienten/ einer Patientin beschreibt dessen Wahrscheinlichkeit, in Abhängigkeit der Ausprägung bestimmter Charakteristika dem Interventionsarm (anstatt dem Kontrollarm) zugeordnet zu werden. Das Modell zur Schätzung der PS umfasste sämtliche Patientencharakteristika als Kovariaten, die wie in Tabelle 4-11 aufgeführt als potenziell relevante *Confounder* identifiziert wurden und für die eine Imbalance zwischen den Behandlungsarmen identifiziert wurde. Der geschätzte PS wurde anhand der Verteilung des PS je Behandlungsarm bewertet, um den Grad der Überlappung der PS zu ermitteln (92).

Zur Berechnung des *Average Treatment Effects* (ATE) wurden die Patient:innen beider Behandlungsarme anschließend auf Basis des PS gewichtet. Um Unsicherheiten in der Schätzung des Behandlungseffekts zu verringern, die durch Patient:innen mit großen Gewichten entstehen, wurden stabilisierte Gewichte (sIPTW) berechnet (93, 94). Patient:innen des Interventionsarms der Studie MagnetisMM-3 erhielten das Gewicht

$$1/PS \times \text{Anteil der Patient:innen im Interventionsarm}$$

Patient:innen des Kontrollarms der TM-MM-Datenbank erhielten das Gewicht

$$1/(1 - PS) \times \text{Anteil der Patient:innen im Kontrollarm}$$

Um die Variabilität aufgrund von Instabilitäten bei der Schätzung zu verringern, die sich aus Patienten mit großen Gewichten ergeben, wurden stabilisierte Gewichte (sIPTW) berechnet, indem die IPT-Gewichte mit dem Anteil der Personen in der Behandlungsgruppe multipliziert wurden (d. h. mit der marginalen Wahrscheinlichkeit, die tatsächlich erhaltene Behandlung zu erhalten). Im Gegensatz zu nicht stabilisierten Gewichten ist es bei stabilisierten Gewichten weniger wahrscheinlich, dass sie Extremwerte aufweisen. Wenn in den stabilisierten Gewichten Extremwerte beobachtet wurden, wurde die Verteilung am 5. und 95. Perzentil abgeschnitten (*Truncation*) (95).

Auswertung der Endpunkte für den indirekten Vergleich

Ein indirekter Vergleich konnte für die patientenrelevanten Endpunkte OS und PFS sowie die supportiven Endpunkte TTNT und TTD durchgeführt werden. Der indirekte Vergleich erfolgte für Kohorte A der Studie MagnetisMM-3 und der relevanten Kohorte aus der TM-MM-Datenbank. Die zu vergleichenden Kohorten wurden mittels sIPTW gewichtet. Der *Estimand* von Interesse ist der ATE. Standardfehler und KI für den IPTW-Schätzer werden mittels eines robusten Sandwich-Typ-Schätzers der Varianz ermittelt (96). Die Ereigniszeitanalysen wurden wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben durchgeführt.

Die *Proportional Hazards*-Annahme wurde für jeden Vergleich anhand der Kaplan-Meier-Kurven durch visuelle Inspektion der log-kumulativen *Hazard*-Diagramme überprüft. Wenn die *Proportional Hazards*-Annahme erfüllt war, sollte die logisch-kumulative *Hazard*-Kurve eine konstante HR über die Zeit zeigen. Wurden mäßige Verstöße gegen die *Proportional Hazards*-Annahme beobachtet, wurde die HR als gewichteter Durchschnitt der HR über den Nachbeobachtungszeitraum interpretiert, und die 95 %-KI wurden mittels *Bootstrapping* (falls möglich) ermittelt (97). Im Falle einer bedeutenden Verletzung der Annahme wurden *Restricted Mean Survival Times* (RMST) zu den Monaten 12 und 15 geschätzt (98).

Sensitivitätsanalysen

Propensity Score Matching zur Confounder-Adjustierung

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse der indirekten Vergleiche auf Basis der mittels sIPTW gewichteten Kohorten wurden die maßgeblichen Analysen auf Basis der durch PSM gematchten Kohorten wiederholt. Analog zum sIPTW basiert das PSM auf einem PS, der wie zuvor beschrieben durch logistische Regression geschätzt wurde. Zur Berechnung des *Average Treatment Effects on the Treated* (ATT) wurden die Patient:innen der Studie MagnetisMM-3 mit einem Patienten/ einer Patientin der TM-MM-Datenbank mittels *Greedy Nearest Neighbor Matching* mit einer Standardabweichung des Logit des PS von 0,2 gematcht (99). Patient:innen, die nicht gematcht werden konnten, wurden aus den Analysen ausgeschlossen.

Doubly robust-Analyse

Ein bedingter durchschnittlicher Behandlungseffekt (*Conditional Average Treatment Effect*, CATE) wurde mit einem semiparametrischen Ansatz geschätzt [48, 49]. Dieser Schätzer ermöglicht einen doppelt robusten Vergleich von PFS und OS zwischen den Behandlungsarmen. Standardfehler und 95 %-Konfidenzintervalle wurden für diesen Schätzer mithilfe des nichtparametrischen *Bootstraps* ermittelt. Die Methode ist in R im Paket *Precmed* unter Verwendung der Funktion *Atefitsurv* implementiert.

Multiple Cox-Regression

Es wurde ein multivariablen nicht-gewichtetes Cox-Regressionsmodell durchgeführt, welches anhand der relevanten *Baseline*-Kovariaten adjustiert wurde.

Quantitative Bias-Analyse

Zur Quantifizierung des Einflusses von unbeobachteten *Confoundern* auf den Behandlungseffekt, wurde eine *Quantitative Bias*-Analyse durchgeführt (100). Hierfür wurden Variablen selektiert, die in der Studie MagnetisMM-3 erhoben wurden, zu denen aber aus der TM-MM-Datenbank keine Daten vorliegen. Für die in den Auswertungen der Endpunkte OS und PFS berücksichtigen *Confounder* wird der *E-Value* zur Bewertung des Einflusses auf den Behandlungseffekt berechnet. Der *E-Value* ist der minimale Zusammenhang eines nicht gemessenen *Confounder* mit der Intervention wie auch dem *Outcome*, die bestehen müsste, um den, unter Berücksichtigung der gemessenen *Confounder* beobachteten Behandlungseffekt vollständig in Frage zu stellen (101).

Die Analysen wurden mit der Statistiksoftware R (Version 4.2.3.) durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
MagnetisMM-5 (NCT05020236)	nein	ja	laufend	Studienbeginn: 04.10.2021 Geplantes Studienende: 28.09.2026	Elranatamab in Kombination mit Daratumumab, Elranatamab Monotherapie, Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus bezieht sich auf die RCT im Anwendungsgebiet mit Stand vom 16.11.2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-12 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
MagnetisMM-5 (NCT05020236)	A7 (Es liegen keine Ergebnisse vor)
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die systematische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff Elranatamab wurde am 16.11.2023, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien befinden sich in Anhang 4-A. Die nach der Entfernung von Dubletten verbleibenden 97 Treffer wurden anhand Abstract/ Titel unter Zuhilfenahme der in Abschnitt 4.2.2 spezifizieren Ein-/ Ausschlusskriterien selektiert. Es wurden keine Publikationen als potenziell relevant identifiziert.

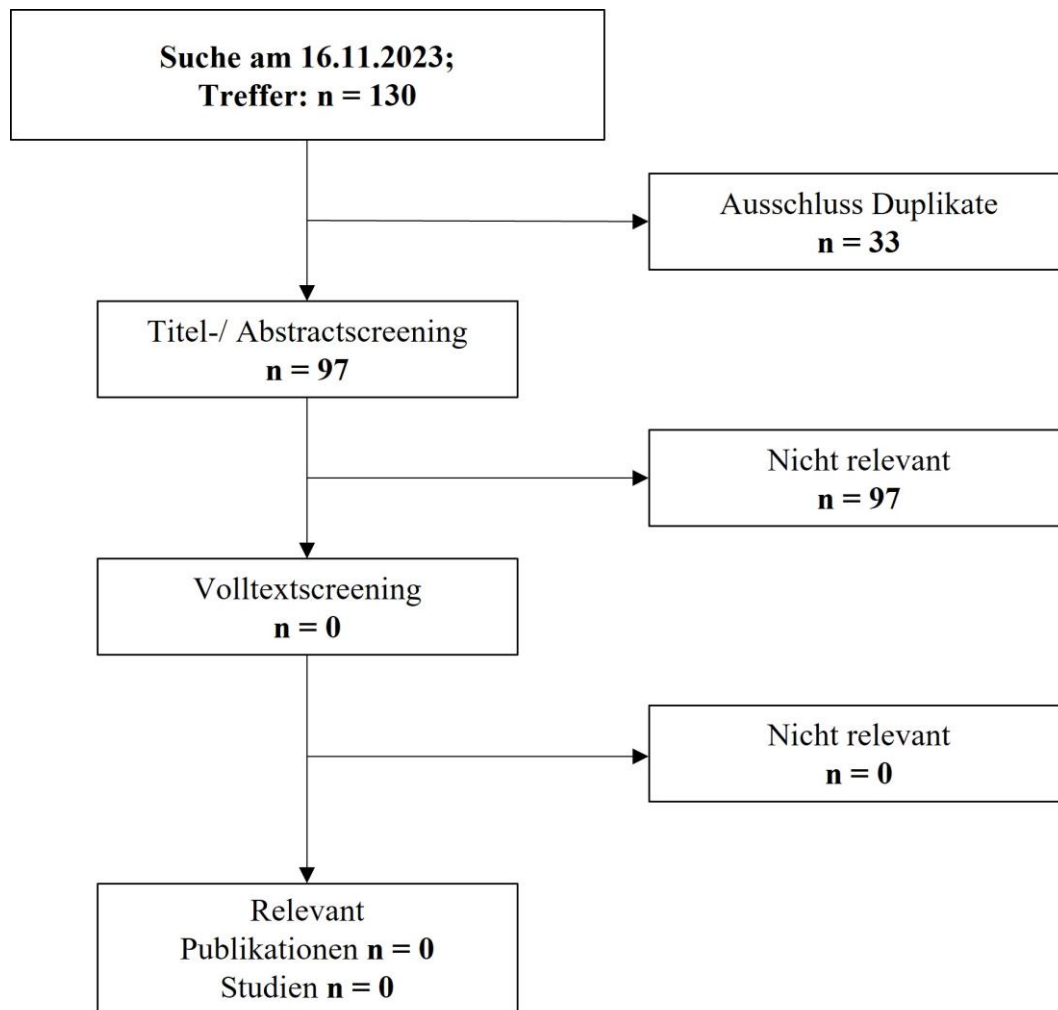


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-12) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben der Tabelle 4-14 bilden den Informationsstand vom 16.11.2023 ab.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-12) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-15: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben der Tabelle 4-15 bilden den Informationsstand vom 16.11.2023 ab.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)</p>						

Im Rahmen der systematischen Studiensuche entsprechend Abschnitt 4.2.3 konnte keine direkt vergleichende Studie für den zu bewertenden Wirkstoff Elranatamab gegenüber der zVT einer patientenindividuellen Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden, weshalb ein indirekter Vergleich mit einem externen Kontrollarm durchgeführt wurde.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patient:innen)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate 1. Datenschnitt: 1.7.2015 (z. B. geplante Interimsanalyse) 2. Datenschnitt: 1.1.2016 (z. B. Anforderung EMA, ungeplant)	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

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

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

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

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

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

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

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

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.

¹⁶ unbesetzt

- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4-25 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-26 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-26: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-28: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-35: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Tabelle 4-36: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
MagnetisMM-1 (C1071001, NCT03269136)	ja	ja	laufend	Studienbeginn: 29.11.2017 geplantes Studienende: 04.2024 Interims-Datenschnitt: 22.06.2022	Elranatamab 215 µg/kg bis 1000 µg/kg, Elranatamab 44 mg bis 76 mg, Elranatamab 32 mg bis 44 mg + Lenalidomid Elranatamab 32 mg bis 44 mg + Pomalidomid
MagnetisMM-3 (C1071003, NCT04649359)	ja	ja	laufend	Studienbeginn: 02.02.2021 geplantes Studienende: 09.01.2024	Elranatamab 76 mg

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				Interims-Datenschnitt: 23.03.2022 Datenschnitt (finale Analyse des primären Endpunkts): 14.10.2022 Datenschnitt (Sicherheits-Update zur Einreichung bei der FDA): 12.01.2023 Datenschnitt (PRO-Analysen für HTA-Zwecke): 14.03.2023 Datenschnitt (EMA-Anforderung): 16.04.2023	
MagnetisMM-9 (C1071009, NCT05014412)	ja	ja	laufend	Studienbeginn: 07.10.2021 geplantes Studienende: 17.05.2025 Interims-Datenschnitt: 29.07.2022	Prämedikation + Elranatamab 4 mg, 20 mg, 76 mg, 116 mg, 152 mg
EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>); FDA: <i>Food and Drug Administration</i> ; HTA: <i>Health Technology Assessment</i> ; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; PRO: Patientenberichteter Endpunkt (<i>Patient Reported Outcome</i>), µg: Mikrogramm					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-36 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus bezieht sich auf die weiteren Untersuchungen im Anwendungsgebiet mit Stand vom 16.11.2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-36 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-37: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
MagnetisMM-1 (C1071001, NCT03269136)	A2 (Keine Therapie mit Elranatamab gemäß Fachinformation)
MagnetisMM-9 (C1071009, NCT05014412)	A2 (Keine Therapie mit Elranatamab gemäß Fachinformation)

4.3.2.3.1.1 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die systematische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Wirkstoff Elranatamab wurde am 16.11.2023, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien befinden sich in Anhang 4-A. Die nach der Entfernung von Dubletten verbleibenden 97 Treffer wurden anhand Abstract/ Titel unter Zuhilfenahme der in Abschnitt 4.2.2 spezifizieren Ein-/ Ausschlusskriterien selektiert. Es wurde eine Publikation im Volltextscreening evaluiert und als relevant identifiziert. Hierbei handelt es sich um eine Publikation zur Zulassungsstudie MagnetisMM-3 bzw. zu Untersuchungen, die Daten der Studie MagnetisMM-3 berichten (102). Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurde demnach die Studie MagnetisMM-3 als weitere Untersuchung mit dem zu bewertenden Wirkstoff Elranatamab im Anwendungsgebiet identifiziert.

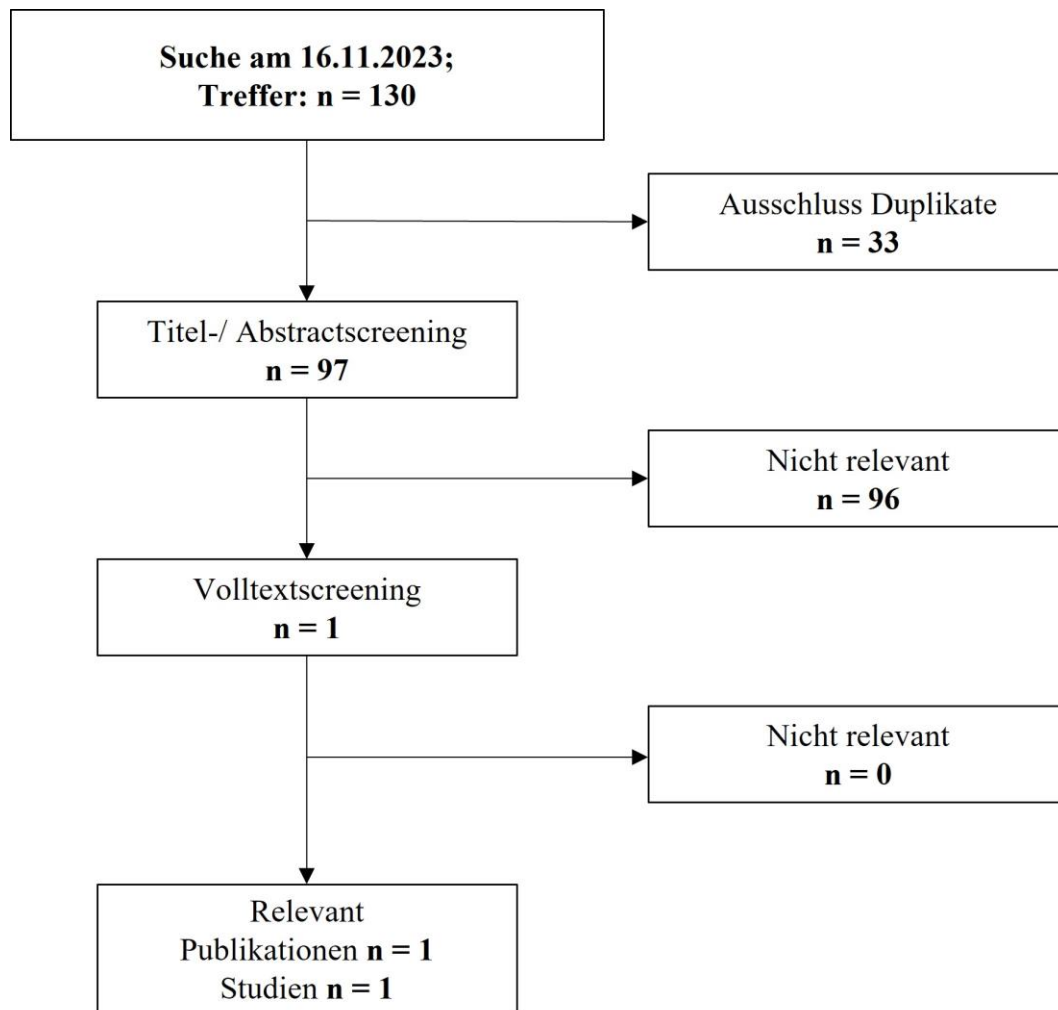


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.2.3.1.2 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-36) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-38: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
MagnetisMM-3	<u>Clinicaltrials.gov</u> NCT04649359 (103) <u>EU-CTR</u> 2020-004533-21 (104) <u>WHO ICTRP</u> NCT04649359 / 2020-004533-21 (105) JPRN- jRCT2031210228 (106)	ja	ja	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>EU-CTR: <i>EU-Clinical Trials Register</i>; ICTRP: <i>International Clinical Trials Registry Platform</i>; WHO: Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-38 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben der Tabelle 4-38 bilden den Informationsstand vom 16.11.2023 ab.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-36) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-39: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-39 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die durchgeführte Suche nach den relevanten Studien auf der Internetseite des G-BA ergab keine Treffer. Die Angaben der Tabelle 4-39 bilden den Informationsstand vom 16.11.2023 ab.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-40: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
-	-	-	-	-	-	-
nicht kontrolliert						
MagnetisMM-3	ja	nein	nein	ja (4)	ja (103–106)	ja (102)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-41: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MagnetisMM-3	Einarmig, Phase-II-Studie, offen, multizentrisch, nicht-randomisiert	Erwachsene Patient:innen (≥ 18 Jahre) mit multiplen Myelom, die refraktär gegenüber mindestens einem IMiD, einem PI und einem Anti-CD38- Antikörper sind und während der letzten Therapie eine Krankheits- progression gezeigt haben	<u>Intervention:</u> Elranatamab in Form einer 1-mal wöchentlichen subkutanen Injektion von 76 mg mit einer Initialdosis von 12 mg sowie einer Dosis von 32 mg an Tag 4 <u>Zahl der Patient:innen:</u> Gesamtpopulation (N = 187) Kohorte A (n = 123) Kohorte B (n = 64)	<u>Screening:</u> innerhalb von 28 Tagen <u>Behandlung:</u> Behandlungszyklen á 28 Tage (bis zum Eintreten einer Progression, inakzeptabler Toxizität, bis zum Widerruf der Einwilligung oder bis zum Abbruch der Studie) <u>Nachbeobachtung:</u> 28 bis 35 Tage nach der letzten Dosis <u>Langzeitnach- beobachtung:</u> einmal alle 12 Wochen ± 14 Tage <u>1. Datenschnitt:</u> 23.03.2022 (präspezifizierte ereignisgetriebene Interimsanalyse) <u>2. Datenschnitt:</u> 14.10.2022 (präspezifizierte ereignisgetriebene finale	<u>Ort:</u> 53 Zentren in den USA, Belgien, Spanien, Frankreich, Deutschland, Polen, Vereinigtes Königreich, Japan, Australien und Kanada <u>Zeitraum:</u> 2/2021 – 1/2024 (geplant)	<u>Primärer Endpunkt:</u> ORR <u>Sekundäre Endpunkte:</u> OS, PFS, Ansprechen, Patientenberichtete Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, EORTC QLQ-CIPN20, PGI-S und PGI-C), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30), Krankheitsspezifische Lebensqualität (EORTC QLQ-MY20), UE

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Analyse des primären Endpunkts) <u>3. Datenschnitt:</u> 12.01.2023 (nicht-präspezifiziertes Sicherheits-Update zur Einreichung bei der FDA) <u>4. Datenschnitt:</u> 14.03.2023 (nicht-präspezifizierter aktuellster Datenschnitt für die PRO-Analysen für HTA-Zwecke) <u>5. Datenschnitt:</u> 16.04.2023 (nicht-präspezifizierter aktuellster Datenschnitt für die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen auf Basis einer EMA-Anforderung)		
Quelle: (4, 107) CD: Cluster of Differentiation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-CIPN20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Live Questionnaire – Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life – Multiple Myeloma Module 20; EQ-5D VAS: European Quality of Live Group 5 Dimensions Visuelle Analogskala; ORR: Gesamtansprechrte (Overall Response Rate); FDA: Food and Drug Administration; HTA: Health Technology Assessment; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff (Immunomodulatory ImdideDrug); mg: Milligramm; N: Anzahl der Patient:innen; ORR: Objektive Ansprechrte (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global						

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
<i>Impression of Severity</i> ; PI: Proteasom-Inhibitor; PRO: Patientenberichteter Endpunkt (<i>Patient Reported Outcome</i>); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); UE: Unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 4-42: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Elranatamab	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
MagnetisMM-3	<p>76 mg wöchentlich</p> <p>(subkutan zu verabreichende Injektion an Tag 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-Tage-Zyklus)</p>	<p>1. Initialisierungsdosis (Step-In Dosierung) ausschließlich an Zyklus 1 Tag 1: 12 mg</p> <p>2. Initialisierungsdosis (Step-In Dosierung) ab Zyklus 1 Tag 4: 32 mg (Diese Dosis kann für die Behandlung von Elranatamab-bedingter Toxizität verwendet werden.)</p> <p>Es wurden keine weiteren Therapien neben Elranatamab verabreicht.</p> <p>Jeder/ jede Patient:in erhielt die Studienintervention bis zur Progression, inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligung oder Abbruch der Studie.</p> <p>Eine Dosis von 44 mg kann für die Behandlung von Elranatamab-bedingter Toxizität verwendet werden.</p> <p>Eine Dosisreduzierung von Elranatamab unter 32 mg war nicht zulässig (12 mg gilt ausschließlich an Zyklus 1 Tag 1); Patient:innen, die eine Dosisreduzierung unter 32 mg benötigten, wurden dauerhaft aus der Behandlung genommen. Sobald eine Dosis für einen Patienten/ eine Patientin reduziert wurde, sollten alle nachfolgenden Dosen in dieser Dosierung verabreicht werden, es sei denn:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. eine weitere Dosisreduzierung war erforderlich oder 2. der Prüfer und der Sponsor hatten eine Re-Eskalation der Dosis vereinbart.
<p>Quelle: (4, 107) mg: Milligramm</p>		

Tabelle 4-43: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N = 187)	Elranatamab Kohorte A (N = 123)
Demographische Charakteristika		
Geschlecht, n (%)		
Männlich	98 (52,4)	68 (55,3)
Weiblich	89 (47,6)	55 (44,7)
Alter (Jahre)		
MW (SD)	66,6 (9,4)	67,1 (9,4)
Median (Min; Max)	68,0 (36,0; 89,0)	68,0 (36,0; 89,0)
Altersgruppe, n (%)		
18 bis < 65 Jahre	71 (38,0)	43 (35,0)
≥ 65 Jahre	116 (62,0)	80 (65,0)
≥ 65 bis < 75 Jahre	80 (42,8)	56 (45,5)
< 75 Jahre	151 (80,7)	99 (80,5)
≥ 75 Jahre	36 (19,3)	24 (19,5)
Region, n (%)		
Nordamerika	95 (50,8)	58 (47,2)
Europa	71 (38,0)	45 (36,6)
Asien	12 (6,4)	12 (9,8)
Andere	9 (4,8)	8 (6,5)
Abstammung, n (%)		
Kaukasisch	116 (62,0)	72 (58,5)
Schwarz oder afroamerikanisch	11 (5,9)	9 (7,3)
Asiatisch	17 (9,1)	16 (13,0)
Unbekannt	3 (1,6)	2 (1,6)
Nicht berichtet	40 (21,4)	24 (19,5)
Ethnie, n (%)		
Hispanisch oder lateinamerikanisch	18 (9,7)	11 (9,0)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	119 (64,3)	85 (69,7)
Nicht berichtet	48 (25,9)	26 (21,3)
Fehlend	2 (1,1)	0 (0,0)
Krankheitsspezifische Charakteristika		
Zeit seit initialer Diagnose (Monate)		
MW (SD)	86,5 (47,4)	78,7 (45,9)

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N = 187)	Elranatamab Kohorte A (N = 123)
Median (Min; Max)	79,8 (16,0; 228,0)	72,9 (16,0; 228,0)
ECOG Performance Status, n (%)		
0	65 (34,8)	45 (36,6)
1	111 (59,4)	71 (57,7)
2	11 (5,9)	7 (5,7)
Krankheitsstadium gemäß R-ISS, n (%)		
I	39 (20,9)	28 (22,8)
II	104 (55,6)	68 (55,3)
III	34 (18,2)	19 (15,4)
Unbekannt	10 (5,3)	8 (6,5)
Anzahl der vorherigen Therapielinien		
MW (SD)	6,1 (3,0)	5,2 (2,6)
Median (Min; Max)	5,0 (2,0; 22,0)	5,0 (2,0; 22,0)
Anzahl der vorherigen Therapielinien, n (%)		
2	5 (2,7)	5 (4,1)
3	22 (11,8)	21 (17,1)
4	38 (20,3)	33 (26,8)
5	31 (16,6)	22 (17,9)
> 5	91 (48,7)	42 (34,1)
Zytogenetisches Risiko^a, n (%)		
Standardrisiko	125 (66,8)	83 (67,5)
Hohes Risiko	44 (23,5)	31 (25,2)
Fehlend	18 (9,6)	9 (7,3)
Extramedulläre Erkrankung^b gemäß Prüfarzt, n (%)		
Ja	74 (39,6)	38 (30,9)
Target EMD	50 (67,6)	25 (65,8)
Ausschließlich <i>non-target</i> EMD	24 (32,4)	13 (34,2)
Nein	113 (60,4)	85 (69,1)
Ausschließlich <i>non-target</i> Knochenläsionen	48 (42,5)	34 (40,0)
Keine Läsion	65 (57,5)	51 (60,0)
Extramedulläre Erkrankung^b gemäß BICR, n (%)		
Ja	76 (40,6)	39 (31,7)
Target EMD	73 (96,1)	37 (94,9)
Ausschließlich <i>non-target</i> EMD	3 (3,9)	2 (5,1)

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

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N = 187)	Elranatamab Kohorte A (N = 123)
Nein	111 (59,4)	84 (68,3)
Ausschließlich <i>non-target</i> Knochenläsionen	64 (57,7)	43 (51,2)
Keine Läsion	47 (42,3)	41 (48,8)
Patient:innen mit ausschließlich <i>non-target</i> Knochenläsionen gemäß Prüfarzt, n (%)		
1-4	37 (19,8)	25 (20,3)
5-10	11 (5,9)	9 (7,3)
Patient:innen mit ausschließlich <i>non-target</i> Knochenläsionen gemäß BICR, n (%)		
1-4	63 (33,7)	42 (34,1)
5-10	1 (0,5)	1 (0,8)
Myelomtyp, n (%)		
IgG	106 (56,7)	65 (52,8)
Nicht-IgG	29 (15,5)	20 (16,3)
IgA	27 (14,4)	20 (16,3)
IgD	2 (1,1)	1 (0,8)
Nur Leichtkettenmyelom	34 (18,2)	24 (19,5)
Unbekannt	18 (9,6)	13 (10,6)
Messbare Erkrankung zu <i>Baseline</i>^e, n (%)		
Ja	186 (99,5)	123 (100,0)
Serum M-Protein	115 (61,5)	78 (63,4)
Urin M-Protein	49 (26,3)	32 (26,0)
Serum FLC ^d	40 (21,5)	24 (19,5)
Nein	1 (0,5)	0 (0,0)
Plasmazellen im Knochenmark zur <i>Baseline</i>, n (%)		
< 50 %	133 (71,1)	89 (72,4)
≥ 50 %	37 (19,8)	26 (21,1)
Fehlend	17 (9,1)	8 (6,5)
Nierenfunktion, n (%)		
CrCl ≤ 60 ml/min	65 (34,8)	42 (34,1)
CrCl > 60 ml/min	122 (65,2)	81 (65,9)
Leberfunktion^e, n (%)		
Normal	155 (82,9)	106 (86,2)
Beeinträchtigt	32 (17,1)	17 (13,8)

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N = 187)	Elranatamab Kohorte A (N = 123)
Patient:innen mit mindestens einem schlechten Prognosefaktor^f, n (%)		
Ja	129 (69,0)	81 (65,9)
Nein	58 (31,0)	42 (34,1)
<p>Quelle: (4)</p> <p>a: Ein hohes zytogenetisches Risiko liegt vor, wenn eine der folgenden 3 chromosomalen Anomalien (gemäß FISH und/oder Karyotyping) besteht: T(4;14), T(14;16), DEL(17P).</p> <p>b: EMD wurde definiert als Vorhandensein eines Plasmozytoms (extramedullär und/oder paramedullär) mit einer Weichteilkomponente (gemäß FISH und Karyotyping).</p> <p>c: Eine messbare Erkrankung liegt vor, wenn mindestens eine der folgenden 3 Voraussetzungen erfüllt ist: Serum M-Protein $\geq 0,5$ g/dl gemäß SPEP, Urin M-Protein-Ausscheidung ≥ 200 mg/24 Stunden gemäß UPEP, Serum-Immunglobulin FLC ≥ 10 mg/dl und abnormes Serum-Immunglobulin Kappa zu Lambda FLC Verhältnis ($< 0,26$ oder $> 1,65$)</p> <p>d: Umfasst Patient:innen mit ausschließlich messbaren FLC (gemäß FISH und Karyotyping).</p> <p>e: Normal: AST und Gesamtbilirubin \leq ULN; beeinträchtigt: AST und/oder Gesamtbilirubin $>$ ULN</p> <p>f: Umfasst Patient:innen, die mindestens einen der folgenden Prognosefaktoren aufweisen: ECOG <i>Performance Status</i> von 2, R-ISS von III, EMD gemäß BICR zu <i>Baseline</i>, hohes zytogenetisches Risiko oder Infiltration von Plasmazellen im Knochenmark von ≥ 50 %.</p> <p>AST: Aspartat-Aminotransferase; BICR: Verblindetes zentrales Bewertungskomitee (<i>Blinded Independent Central Review</i>); CrCl: Kreatinin-Clearance (<i>Creatinine Clearance</i>); dl: Deziliter; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; EMD: Extramedulläre Erkrankung (<i>Extramedullary Disease</i>); FISH: <i>Fluorescence In Situ Hybridization</i>; FLC: Freie Leichtketten (<i>Free Light Chains</i>); g: Gramm; Ig: Immunglobulin; Max: Maximum; mg: Milligramm; ml: Milliliter; min: Minute; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patient:innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient:innen mit Merkmal; R-ISS: <i>Revised International Staging System</i>; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SPEP: <i>Serum Protein Electrophoresis</i>; ULN: <i>Upper Limit of Normal</i>; UPEP: <i>Urine Protein Electrophoresis</i></p>		

Tabelle 4-44: Behandlungsdauer der Studie MagnetisMM-3 anhand des SAS

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N = 187)	Elranatamab Kohorte A (N = 123)
Behandlungsdauer (Monate)		
MW (SD)	7,3 (6,9)	8,2 (7,3)
Median (Min; Max)	4,4 (0,0; 25,8)	5,6 (0,0; 25,8)
<p>Quelle: (108)</p> <p>Max: Maximal; Min: Minimal; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patient:innen in der Analyse; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)</p>		

Tabelle 4-45: Beobachtungsdauer der patientenrelevanten Endpunkte der Studie MagnetisMM-3

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
Beobachtungsdauer (Monate) des Gesamtüberlebens		
Patient:innen in der Analyse	187	123
MW (SD)	11,6 (6,7)	12,4 (6,7)
Median (Min; Max)	14,9 (0,2; 26,2)	15,9 (0,2; 26,2)
Beobachtungsdauer (Monate) des progressionsfreien Überlebens und des Ansprechens		
Patient:innen in der Analyse	187	123
MW (SD)	8,3 (7,1)	9,4 (7,3)
Median (Min; Max)	5,8 (0,0; 25,8)	8,8 (0,0; 25,8)
Beobachtungsdauer (Monate) der patientenberichteten Symptomatik bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30		
Patient:innen in der Analyse	169	115
MW (SD)	7,0 (5,8)	7,6 (6,2)
Median (Min; Max)	4,7 (0,0; 21,2)	7,2 (0,0; 21,2)
Beobachtungsdauer (Monate) der patientenberichteten Symptomatik bzw. krankheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-MY20		
Patient:innen in der Analyse	167	113
MW (SD)	7,1 (5,8)	7,9 (6,1)
Median (Min; Max)	5,5 (0,0; 21,2)	7,4 (0,0; 21,2)
Beobachtungsdauer (Monate) der patientenberichteten Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-CIPN20		
Patient:innen in der Analyse	167	113
MW (SD)	7,1 (5,8)	7,9 (6,1)
Median (Min; Max)	5,5 (0,0; 21,2)	7,4 (0,0; 21,2)
Beobachtungsdauer (Monate) der patientenberichteten Symptomatik gemessen mittels PGI-S		
Patient:innen in der Analyse	170	115
MW (SD)	6,0 (4,3)	6,5 (4,6)
Median (Min; Max)	5,7 (0,0; 18,4)	7,4 (0,0; 18,4)
Beobachtungsdauer (Monate) der patientenberichteten Symptomatik gemessen mittels PGI-C		
Patient:innen in der Analyse	150	103
MW (SD)	6,7 (4,0)	7,0 (4,0)
Median (Min; Max)	7,4 (0,7; 15,9)	8,3 (0,7; 15,3)

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
Beobachtungsdauer (Monate) des Gesundheitszustands gemessen mittels EQ-5D VAS		
Patient:innen in der Analyse	165	112
MW (SD)	7,2 (5,8)	7,9 (6,1)
Median (Min; Max)	5,6 (0,0; 21,2)	7,4 (0,0; 21,2)
Beobachtungsdauer (Monate) der Verträglichkeit		
Patient:innen in der Analyse	187	123
MW (SD)	8,2 (7,0)	9,1 (7,4)
Median (Min; Max)	4,9 (0,2; 26,8)	6,5 (0,2; 26,8)
Quelle: (108) EORTC QLQ-C30: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30</i> ; EORTC QLQ-CIPN20: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Live Questionnaire – Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy</i> ; EORTC QLQ-MY20: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life – Multiple Myeloma Module 20</i> ; EQ-5D VAS: <i>European Quality of Live Group 5 Dimensions Visuelle Analogskala</i> ; Max: Maximal; Min: Minimal; MW: Mittelwert; PGI-C: <i>Patient Global Impression of Change</i> ; PGI-S: <i>Patient Global Impression of Severity</i> ; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)		

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

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

Studiendesign

Die Studie MagnetisMM-3 ist eine offene, multizentrische, nicht-randomisierte Phase-II-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Elranatamab bei erwachsenen Patient:innen mit multiplem Myelom, die refraktär gegenüber mindestens einem IMiD, einem PI und einem Anti-CD38Antikörper sind und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Um die Auswirkungen einer früheren gegen BCMA-gerichteten Therapie auf das Ansprechen auf eine Elranatamab-Monotherapie zu ermitteln, wurden in die Studie MagnetisMM-3 2 unabhängige und parallele Kohorten eingeschlossen: eine mit Patient:innen, die naiv gegenüber einer gegen BCMA-gerichteten Therapie waren (Kohorte A; geplant waren etwa 120 Patient:innen), und die andere mit Patient:innen, die zuvor eine gegen

BCMA-gerichtete Therapie erhalten haben (Kohorte B; geplant waren etwa 60 Patient:innen). Zudem wurden in der Studie MagnetisMM-3 Patient:innen eingeschlossen, die eine vorherige Diagnose des multiplen Myeloms und eine messbare Erkrankung gemäß der IMWG-Kriterien sowie einen ECOG *Performance Status* von ≤ 2 vorwiesen.

Das primäre Ziel für jede unabhängige Kohorte war die Bestimmung der ORR von Elranatamab, die durch ein BICR gemäß der IMWG-Kriterien bewertet wurde.

Das Screening in der Studie MagnetisMM-3 erfolgte innerhalb von 28 Tagen vor dem Einschluss in die Studie. Die Behandlung erfolgte in 28-tägigen Zyklen und wurde bis zum Eintreten einer Progression, inakzeptabler Toxizität, bis zum Widerruf der Einwilligung oder bis zum Abbruch der Studie, wie in Tabelle 4-41 aufgelistet, fortgeführt. Die Nachbeobachtung erfolgte 28 bis 35 Tage nach der letzten Dosis Elranatamab und die Langzeitnachbeobachtung einmal alle 12 Wochen \pm 14 Tage.

Die Patient:innen erhielten Elranatamab als wöchentliche subkutane Injektion an den Tagen 1, 8, 15 und 22 jedes 28-tägigen Zyklus. In der 1. Behandlungswoche wurde ein 2-stufiges Initialisierungsschema (*Step-in* Dosierung) von 12 mg subkutan an Tag 1 und 32 mg subkutan an Tag 4 verabreicht, mit Ausnahme der ersten 4 Patient:innen, die eine einmalige Initialisierungsdosis von 44 mg am Tag 1 erhielten, bevor sie die volle Dosis von 76 mg wöchentlich ab Tag 8 erhielten. Bei Patient:innen, die mindestens über 6 Zyklen eine wöchentliche Dosierung erhalten und ein partielles Ansprechen oder besser gemäß IMWG erreicht hatten, welches mindestens 2 Monate lang anhielt, wurde das Dosierungsintervall von wöchentlich auf 2-wöchentlich geändert. Wenn bei den Patient:innen anschließend eine Zunahme der Krankheitslast auftrat, die nach den IMWG-Kriterien noch nicht als Krankheitsprogression eingestuft wurde, wurde das Dosierungsintervall wieder auf eine wöchentliche Gabe geändert.

Für die Studie MagnetisMM-3 lagen mehrere Datenschnitte vor:

- Datenschnitt zum 23.03.2022: Präspezifizierte ereignisgetriebene Interimsanalyse
- Datenschnitt zum 14.10.2022: Präspezifizierte ereignisgetriebene finale Analyse des primären Endpunkts
- Datenschnitt zum 12.01.2023: Nicht-präspezifiziertes Sicherheits-Update zur Einreichung bei der FDA
- Datenschnitt zum 14.03.2023: Nicht-präspezifizierter aktuellster Datenschnitt für die PRO-Analysen für HTA-Zwecke
- Datenschnitt zum 16.04.2023: Nicht-präspezifizierter aktuellster Datenschnitt für die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen auf Basis einer EMA-Anforderung

Für die Analysen im vorliegenden Modul 4 A wurden die Ergebnisse basierend auf dem jeweils aktuellsten und demnach für die Nutzenbewertung relevantesten Datenschnitt präsentiert

(Datenschnitt vom 14.03.2023 für PRO-Analysen; Datenschnitt vom 16.04.2023 für Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen), da durch die Darstellung der vorherigen Datenschnitte mit kürzerer Nachbeobachtungszeit kein wesentlicher Informationsgewinn zu erwarten ist.

Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 123 Patient:innen in Kohorte A und 64 Patient:innen in Kohorte B eingeschlossen und behandelt. Im vorliegenden Modul 4 A werden primär die Ergebnisse der Kohorte A (N = 123) und aus Gründen der Vollständigkeit die Ergebnisse der Gesamtpopulation (N = 187) im Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt. Die Ergebnisse der Kohorte B sind ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

Die *Baseline*-Charakteristika der Kohorte A und der Gesamtpopulation der Studie MagnetisMM-3 sind in Tabelle 4-43 dargestellt und werden im Folgenden beschrieben.

Kohorte A

Die Patient:innen der Kohorte A waren im Median 68 Jahre alt. Etwas mehr als die Hälfte der Patient:innen waren männlich (55 %) und hatten einen ECOG *Performance Status* von 1 (58 %) sowie ein Krankheitsstadium gemäß R-ISS von II (55 %). Die Patient:innen waren im Median seit 72,9 Monaten erkrankt. Der Großteil der Patient:innen war kaukasischer Abstammung (59 %). Eine EMP gemäß Prüfarzt lag bei 31 % der Patient:innen, eine EMD gemäß BICR bei 32 % der Patient:innen und ein hohes zytogenetisches Risiko bei 25 % der Patient:innen vor. Die Patient:innen hatten im Median 5 vorherige Therapielinien erhalten, wobei 34 % der Patient:innen zuvor bereits mehr als 5 Therapielinien durchlaufen haben

Die mediane Behandlungsdauer der Patient:innen der Kohorte A mit Elranatamab betrug 5,6 Monate (siehe Tabelle 4-44).

Gesamtpopulation

Die Patient:innen der Gesamtpopulation waren im Median 68 Jahre alt. Etwas mehr als die Hälfte der Patient:innen waren männlich (52 %) und hatten einen ECOG *Performance Status* von 1 (59 %) sowie ein Krankheitsstadium gemäß R-ISS von II (56 %). Die Patient:innen waren im Median seit 79,8 Monaten erkrankt. Der Großteil der Patient:innen war kaukasischer Abstammung (62 %). Eine EMD gemäß Prüfarzt lag bei 40 % der Patient:innen, eine EMD gemäß BICR bei 41 % der Patient:innen und ein hohes zytogenetisches Risiko bei 24 % der Patient:innen vor. Die Patient:innen hatten im Median 5 vorherige Therapielinien erhalten, wobei 49 % der Patient:innen zuvor bereits mehr als 5 Therapielinien durchlaufen haben.

Die mediane Behandlungsdauer der Patient:innen der Gesamtpopulation mit Elranatamab betrug 4,4 Monate (siehe Tabelle 4-44).

Indirekter Vergleich

Aufgrund des einarmigen Designs ist auf Basis der Zulassungsstudie MagnetisMM-3 von Elranatamab kein direkter Vergleich gegenüber der zVT einer patientenindividuellen Therapie möglich. Darüber hinaus konnten im Rahmen der Suche nach weiteren Untersuchungen für

einen indirekten Vergleich keine geeigneten Studien identifiziert werden. Um dennoch einen Vergleich gegenüber der zVT darstellen zu können, wurde ein indirekter Vergleich gegenüber einem externen Kontrollarm aus der TM-MM-Datenbank durchgeführt. Der indirekte Vergleich wurde aufgrund der Relevanz für den deutschen Versorgungskontext für Kohorte A der Studie MagnetisMM-3 durchgeführt. Zu diesem Zweck wurde aus der Datenbank eine Kohorte selektiert, die den Ein- und Ausschlusskriterien für die Patient:innen der Kohorte A der Studie MagnetisMM-3 entspricht. Zusätzlich wurden Patient:innen der Studie MagnetisMM-3 wie auch der TM-MM-Datenbank ausgeschlossen, die weniger als 3 vorangegangene Therapielinien durchlaufen hatten. Zur Überprüfung der Vergleichbarkeit der Kohorten wurde zu allen stetigen und dichotomen Variablen eine SMD berechnet.

Im Folgenden sind die TM-MM-Datenbank und die Patientencharakteristika (siehe Tabelle 4-46) der relevanten Kohorte beschrieben. Anschließend wurden die Ergebnisse der Überprüfung der Vergleichbarkeit der Kohorte A aus der Studie MagnetisMM-3 und der Kohorte aus der Datenbank dargestellt (siehe Tabelle 4-47).

Tabelle 4-46: Charakterisierung der Kohorten für die indirekten Vergleiche – weitere Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, TM-MM-Datenbank) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Kohorte A aus der Studie MagnetisMM-3 (N = 118)	Kohorte aus der TM-MM-Datenbank (N = 277)
Demographische Charakteristika		
Geschlecht, n (%)		
Männlich	65 (55,1)	170 (61,4)
Weiblich	53 (44,9)	107 (38,6)
Alter (Jahre)		
MW (SD)	66,9 (9,5)	73,7 (7,6)
Median (Min; Max)	68,5 (36,0; 89,0)	73,8 (48,9; 94,0)
Altersgruppe, n (%)		
18 bis < 65 Jahre	41 (34,7)	33 (11,9)
≥ 65 bis < 75 Jahre	55 (46,6)	134 (48,4)
≥ 75 Jahre	22 (18,6)	110 (39,7)
Krankheitsspezifische Charakteristika		
Zeit seit der initialen Diagnose (Jahre)		
MW (SD)	6,7 (3,8)	4,1 (1,8)
Median (Min; Max)	6,3 (1,4; 19,0)	3,9 (1,2; 14,6)
ECOG Performance Status, n (%)		
0	43 (36,4)	58 (20,9)
1	69 (58,5)	126 (45,5)
2	6 (5,1)	93 (33,6)

	Kohorte A aus der Studie MagnetisMM-3 (N = 118)	Kohorte aus der TM- MM-Datenbank (N = 277)
Krankheitsstadium gemäß R-ISS^a, n (%)		
I	26 (22,0)	6 (2,2)
II	66 (55,9)	146 (52,7)
III	18 (15,3)	107 (38,6)
Fehlend	8 (6,8)	18 (6,5)
Krankheitsstadium gemäß ISS^b, n (%)		
I	34 (28,8)	33 (11,9)
II	44 (37,3)	12 (4,3)
III	23 (19,5)	214 (77,3)
Fehlend	17 (14,4)	18 (6,5)
Charlston Comorbidity Index (Punkte)		
MW (SD)	2,6 (1,0)	2,5 (0,9)
Median (Min; Max)	2,0 (2,0; 6,0)	2,0 (2,0; 7,0)
Anzahl der vorherigen Therapielinien		
MW (SD)	5,4 (2,5)	3,8 (0,9)
Median (Min; Max)	5,0 (3,0; 22,0)	4,0 (3,0; 7,0)
Anzahl der vorherigen Therapielinien, n (%)		
3	21 (17,8)	117 (42,2)
4	33 (28,0)	102 (36,8)
5	22 (18,6)	43 (15,5)
> 5	42 (35,6)	15 (5,4)
Penta-exponiert, n (%)		
Ja	86 (72,9)	34 (12,3)
Penta-refraktär, n (%)		
Ja	51 (43,2)	8 (2,9)
Nein	67 (56,8)	269 (97,1)
Vorherige Stammzelltransplantation, n (%)		
Ja	85 (72,0)	29 (10,5)
Zytopenetisches Risiko^{c, d}, n (%)		
Standardrisiko	79 (66,9)	25 (9,0)
Hohes Risiko	30 (25,4)	55 (19,9)
Fehlend	9 (7,6)	197 (71,1)
Extramedulläre Erkrankung, n (%)		
Ja	37 (31,4)	11 (4,0)
Nein	81 (68,6)	219 (79,1)

	Kohorte A aus der Studie MagnetisMM-3 (N = 118)	Kohorte aus der TM- MM-Datenbank (N = 277)
Fehlend	0	47 (17,0)
Myelomtyp, n (%)		
IgG	63 (53,4)	216 (78,0)
IgA	18 (15,3)	50 (18,1)
IgD	1 (0,8)	0
Nur Leichtkettenmyelom	23 (19,5)	6 (2,2)
Unbekannt	13 (11,0)	5 (1,8)
Messbare Erkrankung^c, n (%)		
Ja	118 (100)	11 (4,0)
Nein	0	219 (79,1)
Fehlend	0	47 (17,0)
Serum-Albumin^d, n (%)		
< 3,5 g/dl	22 (18,6)	143 (51,6)
≥ 3,5 g/dl	95 (80,5)	63 (22,7)
Fehlend	1 (0,8)	71 (25,6)
Quelle: (108)		
a: Stadium I: Serum Beta-2 Mikroglobulin < 3,5 mg/l, Serum-Albumin ≥ 3,5 g/dl, Standardrisiko für Chromosomenanomalien gemäß iFISH, normaler LDH-Wert; Stadium II: Kein Stadium I oder III; Stadium III: Serum Beta-2 Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l, hohes Risiko für Chromosomenanomalien gemäß iFISH oder hoher LDH-Wert.		
b: Stadium I: Serum Beta-2 Mikroglobulin < 3,5 mg/l und Serum-Albumin ≥ 3,5 g/dl; Stadium III: Serum Beta-2 Mikroglobulin < 3,5 mg/l und Serum-Albumin < 3,5 g/dl oder Serum Beta-2 Mikroglobulin 3,5 bis 5,5 mg/l unabhängig von Serum-Albumin; Stadium III: Serum Beta-2 Mikroglobulin > 5,5 mg/l.		
c: Das Charakteristikum wurde gemäß der für die Studie MagnetisMM-3 festgelegten Definition abgeleitet.		
d: Da die als relevant identifizierten <i>Confounder</i> zytogenetisches Risiko und Serum-Albumin bereits über den weiteren relevanten <i>Confounder</i> Krankheitsstadium gemäß (R-)ISS berücksichtigt werden, wurden diese in den Analysen nicht zusätzlich berücksichtigt.		
dl: Deziliter; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; EMD: Extramedulläre Erkrankung (<i>Extramedullary Disease</i>); FLC: Freie Leichtketten (<i>Free Light Chains</i>); g: Gramm; iFISH; <i>Interphase Fluorescence In Situ Hybridization</i> ; Ig: Immunglobulin; ISS: <i>International Staging System</i> ; l: Liter; LDH: Lactatdehydrogenase; Max: Maximum; mg: Milligramm; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patient:innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient:innen mit Merkmal; R-ISS: <i>Revised International Staging System</i> ; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); TM-MM: TherapieMonitor Multiples Myelom		

Die TM-MM-Datenbank ist eine repräsentative, bundesweite Sekundärdatensammlung von Patient:innen mit multiplem Myelom in Deutschland. Das primäre Ziel der TM-MM-Datenbank ist die Beschreibung demographischer Merkmale, klinischer Charakteristika und Behandlungsverläufe von Patient:innen mit multiplem Myelom in der Versorgungsrealität. Der Datensatz besteht aus retrospektiven, anonymisierten Daten von Patient:innen einer repräsentativen Stichprobe aus Behandlungszentren in Deutschland, darunter Kliniken, Universitätskliniken und niedergelassene Hämatonkologische Praxen. Demographische Daten

und Daten zur Diagnose, Klassifikation und Prognose sowie zu Therapiemaßnahmen wurden retrospektiv über den gesamten Therapieverlauf erhoben. Die Datenerhebung startete am 01.01.2016 und wird fortlaufend aktualisiert.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde eine Kohorte aus der TM-MM-Datenbank selektiert, die von dem für das zu bewertende Arzneimittel Elranatamab zugelassene Anwendungsgebiet umfasst ist. Demnach wurden für den indirekten Vergleich die Daten aller geeigneten Patient:innen ab dem Beginn der für das Anwendungsgebiet relevanten Therapielinie eingeschlossen. Hierbei wurde ein Einschlusszeitraum vom 20.05.2016 (bedingte Zulassung des 1. monoklonalen Anti-CD38-Antikörpers in Europa) bis zum 30.06.2022 gewählt. Mit dem Ende des Einschlusszeitraums am 30.06.2022 sollte sichergestellt werden, dass je Patient:in eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 6 Monaten bis zum Datenschnitt am 31.12.2022 erfasst wurde.

Aus der TM-MM-Datenbank konnten patientenindividuelle Daten zu OS sowie PFS herangezogen werden. Auch zu den supportiven Endpunkten TTNT und TTD liegen Daten aus der TM-MM-Datenbank vor.

Patientencharakteristika

Die Patient:innen der TM-MM-Datenbank waren im Median 73 Jahre alt. Etwa 60 % der Patient:innen waren männlich. Die mediane Zeit seit der initialen Diagnose betrug 3,9 Jahre. Knapp die Hälfte der Patient:innen (46 %) hatte einen ECOG *Performance Status* von 2. Bei 6 % der Patient:innen lagen keine Angaben zum Krankheitsstadium gemäß R-ISS vor. Ein Krankheitsstadium gemäß R-ISS von I wiesen 2 % der Patient:innen auf. In einem Krankheitsstadium gemäß R-ISS von II waren 53 % der Patient:innen auf. Und 39 % der Patient:innen befanden sich in einem Krankheitsstadium gemäß R-ISS von III. Der mediane *Charlston Comorbidity Index* betrug 2,0 Punkte. Im Median hatten die Patient:innen 4 vorangegangene Therapielinien erhalten. Nur 5 % der Patient:innen hatten bereits mehr als 5 Therapielinien durchlaufen. Eine vorherige Stammzelltransplantation war bei rund 11 % der Patient:innen erfasst worden. Beim überwiegenden Anteil der Patient:innen (71 %) lagen keine Angaben zum zytogenetischen Risiko vor. Eine EMD lag bei 4 % der Patient:innen vor, wobei bei 17 % der Patient:innen keine Angaben zur EMD vorlagen. Der Großteil der Patient:innen (78 %) wies einen IgG Myelomtyp auf.

Tabelle 4-47: Bewertung der Vergleichbarkeit der Kohorten für den indirekten Vergleich – weitere Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, TM-MM-Datenbank) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Vor Gewichtung		Nach Gewichtung (sIPTW)	
	SMD	Bewertung	SMD	Bewertung
Alter (Jahre)				
MW	-0,785	Nicht balanciert	-0,090	Balanciert
Geschlecht, n (%)				
Männlich	-0,063	Balanciert	-0,045	Balanciert
Krankheitsstadium gemäß R-ISS, n (%)				
I	0,215	Nicht balanciert	0,012	Balanciert
II	0,039	Balanciert	0,126	Balanciert
III	-0,254	Nicht balanciert	-0,138	Balanciert
ECOG Performance Status, n (%)				
0	0,155	Balanciert	0,019	Balanciert
1	0,130	Balanciert	0,014	Balanciert
2	-0,285	Nicht balanciert	-0,033	Balanciert
Zeit seit initialer Diagnose (Jahre)				
MW	0,865	Nicht balanciert	0,474	Nicht balanciert
Anzahl der vorherigen Therapielinien				
MW	0,803	Nicht balanciert	0,254	Nicht balanciert
Penta-refraktär, n (%)				
Ja	0,403	Nicht balanciert	0,075	Balanciert
Charlston Comorbidity Index (Punkte)				
MW	0,114	Balanciert	-0,026	Balanciert
Vorherige Stammzelltransplantation, n (%)				
Ja	0,616	Nicht balanciert	0,141	Balanciert
Quelle: (108)				
ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; MW: Mittelwert; R-ISS: <i>Revised International Staging System</i> ; sIPTW: <i>Stabilized Inverse Probability of Treatment Weighting</i> ; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; TM-MM: TherapieMonitor Multiples Myelom				

Durch sIPTW konnte in den relevanten *Confoundern* keine hinreichende Balance, bewertet anhand einer SMD von $< 0,2$, zwischen Kohorte A aus der Studie MagnetisMM-3 und der Kohorte aus der TM-MM-Datenbank, erreicht werden (siehe Tabelle 4-47)¹⁷. Wie Abbildung 4-4 zeigt, lag zudem keine Überlappung der geschätzten PS für die beiden Kohorten vor.

Um die Vergleichbarkeit der Kohorten zu maximieren, wurden die Patient:innen aus der TM-MM-Datenbank gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie MagnetisMM-3 selektiert (109). Dennoch zeigte sich eine deutliche Strukturungleichheit zwischen Kohorte A der Studie MagnetisMM-3 und der aus der TM-MM-Datenbank selektierten Kohorte (siehe Tabelle 4-46).

Im Vergleich der Kohorten waren die Patient:innen der Kohorte A aus der Studie MagnetisMM-3 über 2 Jahre länger erkrankt als die Patient:innen der Kohorte aus der TM-MM-Datenbank (6,3 Jahre vs. 3,9 Jahre). Die Patient:innen der Kohorte A der Studie MagnetisMM-3 waren im Vergleich zu den Patient:innen der Kohorte aus der TM-MM-Datenbank im Median mit einer Therapielinie mehr vorbehandelt (5 vs. 4 vorherige Therapielinien). In Kohorte A der Studie MagnetisMM-3 waren im Vergleich zur Kohorte aus der TM-MM-Datenbank deutlich mehr Patient:innen penta-exponiert (73 % vs. 12 %) und penta-refraktär (43 % vs. 3 %). Auch eine vorherige Stammzelltransplantation wurde bei deutlich mehr Patient:innen der Kohorte A aus der Studie MagnetisMM-3 als bei Patient:innen der Kohorte aus der TM-MM-Datenbank berichtet (72 % vs. 11 %). Aufgrund des großen Anteils fehlender Werte zum zytogenetischen Risikos in der TM-MM-Datenbank (> 70 %) sind die Kohorten diesbezüglich nicht vergleichbar.

Da durch Gewichtung mittels sIPTW keine Balanciertheit zwischen den beiden Kohorten in den *Confoundern* Zeit seit initialer Diagnose und Anzahl der vorherigen Therapielinien erreicht werden konnte und sich in der Folge die Verteilung der PS der beiden Kohorten deutlich unterscheidet, wurden die Daten der TM-MM als nicht geeignet für einen validen Vergleich von Elranatamab gegenüber der zVT eingestuft. Eine sinnvolle Interpretation von Effektschätzern aus dem indirekten Vergleich der Kohorten aus der Studie MagnetisMM-3 und der TM-MM-Datenbank war somit nicht möglich, weshalb der initial geplante indirekte Vergleich nicht vollständig durchgeführt werden konnte.

¹⁷ Aufgrund der unzureichenden Balance nach Gewichtung mittels sIPTW zwischen der Kohorten A aus der Studie MagnetisMM-3 und der Kohorte aus der TM-MM-Datenbank wurde auf die Untersuchung der Balance nach *Matching* mittels PSM verzichtet.

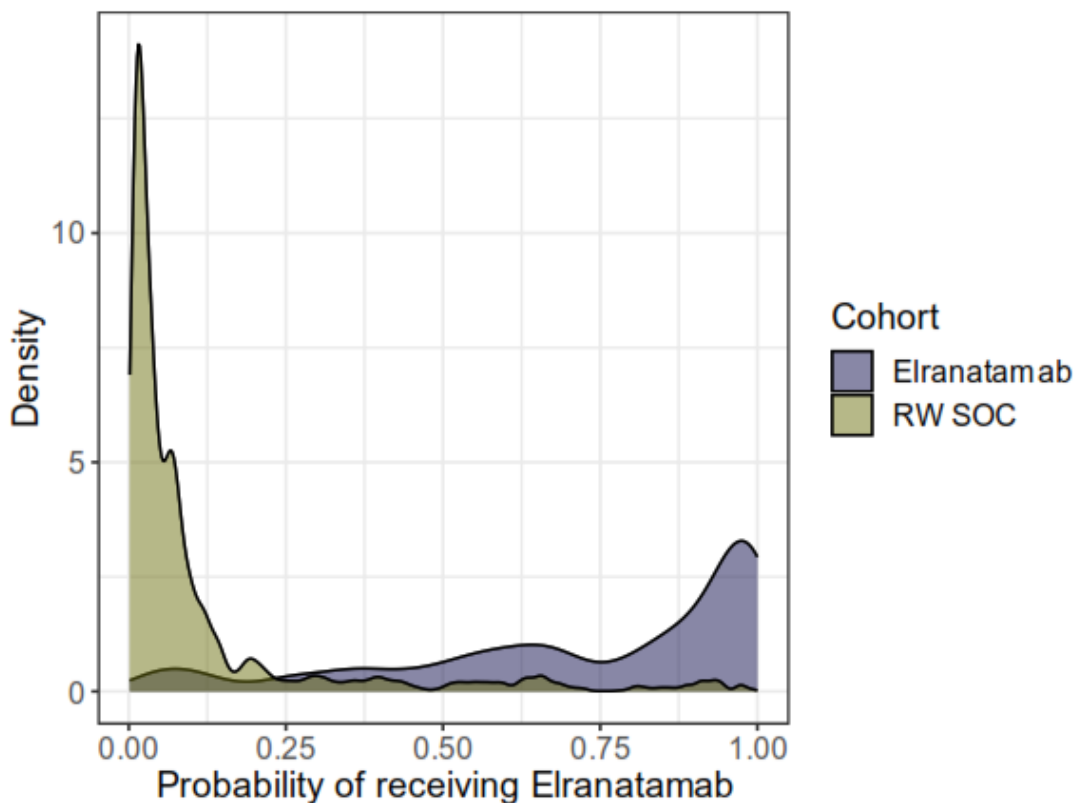


Abbildung 4-4: Verteilung der PS (Wahrscheinlichkeit Elranatamab zu erhalten) – weitere Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, TM-MM-Datenbank) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (108)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Resultate der Studie MagnetisMM-3 lassen sich sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Dies lässt sich anhand der vorstehend dargelegten Studiencharakteristika wie folgt begründen:

Die Studie MagnetisMM-3 wurde unter anderem in Deutschland und primär westlichen Industrieländern (USA, Belgien, Spanien, Frankreich, Vereinigtes Königreich, Australien) durchgeführt. Insgesamt stammen 38 % der Patient:innen aus Europa und 51 % der Patient:innen aus Nordamerika.

Es liegen somit Daten zu Patient:innen aus deutschen Studienzentren, sowie aus zahlreichen westlichen Industrieländern vor, in denen der medizinische Versorgungsstandard mit dem in Deutschland vergleichbar ist. Zudem gibt es keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland (siehe auch Subgruppenanalysen). Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Studie MagnetisMM-3 auch unter Berücksichtigung der demographischen Daten und der Charakteristika der eingeschlossenen Patient:innen im Rahmen der Unsicherheit, die mit der

Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-48: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
MagnetisMM-3	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	ja	ja	- ^b
<p>a: Nicht kontrollierte einarmige Studie.</p> <p>b: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.</p> <p>RTC: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)</p>							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie MagnetisMM-3 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorgenommen.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-49: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität		Morbidität					Lebensqualität		Verträglichkeit	
	OS	PFS	Ansprechen	EORTC QLQ-C30	EORTC QLQ-MY20	EORTC QLQ-CIPN20	PGI-S und PGI-C	EQ-5D VAS	EORTC QLQ-C30		EORTC QLQ-MY20
MagnetisMM-3	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30*; EORTC QLQ-CIPN20: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy*;
EORTC QLQ-MY20: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life – Multiple Myeloma Module 20*; EQ-5D VAS: *European Quality of Life Group 5 Dimensions Visuelle Analogskala*; OS: *Gesamtüberleben (Overall Survival)*; PFS: *Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)*; PGI-C: *Patient Global Impression of Change*; PGI-S: *Patient Global Impression of Severity*;
UE: *Unerwünschtes Ereignis*

4.3.2.3.1 Mortalität – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.1.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung von OS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MagnetisMM-3	<p><u>Definition:</u> Das OS ist definiert als die Zeit ab Therapiebeginn bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p><u>Datenerhebung:</u> Der Überlebensstatus jedes Patienten/ jeder Patientin wurde während der Studienphase bis zum Tod erfasst.</p> <p><u>Datenanalyse:</u> Der relevante Datenschnitt für die Analysen zum OS war der 16.04.2023.</p> <p><i>Maßgebliche Analyse anhand der SAS-Population:</i> Die Analyse erfolgte deskriptiv im SAS, das alle Patient:innen umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhalten haben. Es werden die Ergebnisse für die Gesamtpopulation sowie für Kohorte A berichtet.</p> <p>Dargestellt wurden die Anzahl der Patient:innen unter Risiko, die Anzahl und der Anteil der Patient:innen mit Ereignis (Tod jeglicher Ursache), die Anzahl und der Anteil der zensierten Patient:innen inklusive Angabe der Zensierungsgründe sowie das mediane OS. Das mediane OS wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode und das zugehörige 95 %-KI anhand der Brookmeyer und Crowley-Methode berechnet. Zudem wurden Kaplan-Meier-Schätzer und zugehörige 95 %-KI der Wahrscheinlichkeit nach 3, 6, 9, 12, 15, 18 und 24 Monaten ohne Ereignis zu bleiben, dargestellt.</p> <p>Zusätzlich wurden Kaplan-Meier-Kurven inklusive Angabe der Patientenzahl, die zu den ausgewählten Studienzeitpunkten unter Risiko standen, erstellt und in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p><u>Zensierungsgründe:</u> Patient:innen, die zum Zeitpunkt der Analyse noch lebten oder <i>Lost to Follow-up</i> waren und Patient:innen, die ihre Zustimmung zu einer weiteren Nachbeobachtung zurückzogen, wurden am letzten Tag zensiert, an dem bekannt war, dass die Patient:innen noch lebten.</p>
KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>); SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OS in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MagnetisMM-3	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen. ITT: <i>Intention to Treat</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie MagnetisMM-3 um eine einarmige Studie handelt, wurde entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 187)	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 123)
Gesamtüberleben		
Verstorbene Patient:innen, n (%)	92 (49,2)	56 (45,5)
Zensierte Patient:innen, n (%)	95 (50,8)	67 (54,5)
Kein Ereignis bis zum Datenschnitt	89 (47,6)	64 (52,0)
Widerruf der Einwilligungserklärung	6 (3,2)	3 (2,4)
Mediane Zeit bis zum Tod in Monaten Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	17,31 [11,73; NA]	NA [13,37; NA]
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI] der Wahrscheinlichkeit nicht zu versterben nach		
3 Monaten	82,8 [76,6; 87,5]	86,9 [79,6; 91,8]
6 Monaten	72,5 [65,5; 78,4]	75,4 [66,8; 82,1]
9 Monaten	66,0 [58,7; 72,3]	69,7 [60,7; 77,0]

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 187)	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 123)
12 Monaten	57,1 [49,6; 63,9]	62,2 [53,0; 70,2]
15 Monaten	52,6 [45,1; 59,5]	56,3 [47,0; 64,6]
18 Monaten	48,7 [40,9; 56,0]	52,7 [43,0; 61,5]
24 Monaten	48,7 [40,9; 56,0]	52,7 [43,0; 61,5]

Quelle: (108)
Datenschnitt: 16.04.2023
a: Anzahl der Patient:innen im SAS.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; NA: Nicht erreicht (*Not Applicable*); OS: Gesamtüberleben (*Overall Survival*); SAS: *Safety-Analysis-Set*

Kohorte A

Bis zum Datenschnitt waren knapp über 45% der Patient:innen der Kohorte A verstorben. Die mediane Überlebenszeit [95 %-KI] wurde nicht erreicht. Die Überlebenswahrscheinlichkeit lag nach 24 Monaten bei 53 %.

Gesamtpopulation

Bis zum Datenschnitt waren knapp die Hälfte der Patient:innen der Gesamtpopulation verstorben. Die mediane Überlebenszeit [95 %-KI] wurde auf 17,31 [11,73; NA] Monate geschätzt. Die Überlebenswahrscheinlichkeit lag nach 24 Monaten bei 49 %.

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

4.3.2.3.3.2 Morbidität – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.2.1 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung von PFS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MagnetisMM-3	<p><u>Definition:</u> Das PFS ist definiert als die Zeit ab Therapiebeginn bis zur bestätigten PD gemäß den IMWG-Kriterien oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p><u>Datenerhebung:</u> Die Tumorbewertung erfolgte zu <i>Baseline</i> und dann im Intervall von 28 Tagen (\pm 1 Woche).</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Datenanalyse:</u></p> <p>Der relevante Datenschnitt für die Analysen zum PFS war der 16.04.2023.</p> <p><i>Maßgebliche Analyse anhand der SAS-Population:</i></p> <p>Es wurde das PFS bewertet durch ein BICR betrachtet.</p> <p>Die Analyse erfolgte deskriptiv im SAS, das alle Patient:innen umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhalten haben. Es werden die Ergebnisse für die Gesamtpopulation sowie für Kohorte A berichtet.</p> <p>Dargestellt wurden die Anzahl der Patient:innen unter Risiko, die Anzahl und der Anteil der Patient:innen mit Ereignis (bestätigte PD gemäß den IMWG-Kriterien oder Tod jeglicher Ursache), die Anzahl und der Anteil der zensierten Patient:innen inklusive Angabe der Zensierungsgründe sowie das mediane PFS. Das mediane PFS wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode und das zugehörige 95 %-KI anhand der Brookmeyer und Crowley-Methode berechnet. Zudem wurden Kaplan-Meier-Schätzer und zugehörige 95 %-KI der Wahrscheinlichkeit nach 3, 6, 9, 12, 15, 18 und 24 Monaten ohne Ereignis zu bleiben, dargestellt.</p> <p>Zusätzlich wurden Kaplan-Meier-Kurven inklusive Angabe der Patientenzahl, die zu den ausgewählten Studienzeitpunkten unter Risiko standen, erstellt und in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Zensierungsgründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient:innen, bei denen kein Ereignis (bestätigte PD gemäß den IMWG-Kriterien oder Tod jeglicher Ursache) eintrat, wurden am Tag der letzten adäquaten Krankheitsbeurteilung zensiert, • Patient:innen, die vor einem Ereignis (bestätigte PD gemäß den IMWG-Kriterien oder Tod jeglicher Ursache) eine neue Krebstherapie begonnen hatten, wurden am Tag der letzten adäquaten Krankheitsbeurteilung vor dem Beginn der neuen Krebstherapie zensiert, • Patient:innen, bei denen ein Ereignis (bestätigte PD gemäß den IMWG-Kriterien oder Tod jeglicher Ursache) nach einer Unterbrechung von 2 oder mehr fehlenden Krankheitsbeurteilungen eintrat, wurden am Tag der letzten adäquaten Krankheitsbeurteilung vor der Unterbrechung zensiert, • Patient:innen, für die keine adäquate Krankheitsbeurteilung nach <i>Baseline</i> vorlag, wurden am Tag der 1. Dosis der Studienintervention zensiert, es sei denn, der Tod trat am oder vor dem Zeitpunkt der 2. geplanten Krankheitsbeurteilung ein (d.h. ≤ 70 Tage nach dem Datum der 1. Dosis); in diesem Fall wurde der Tod als Ereignis gewertet. <p><i>Sensitivitätsanalyse anhand der SAS-Population:</i></p> <p>Folgende Sensitivitätsanalyse wurde zusätzlich durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS bewertet durch den Prüfarzt <p>Die Analyse erfolgte analog zur maßgeblichen Analyse.</p> <p><i>Supportive Analyse anhand der SAS-Population:</i></p> <p>Folgender supportiver Endpunkt wurde unterstützend dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TTNT: Die TTNT ist definiert als die Zeit ab Therapiebeginn bis zum Beginn einer Folgetherapie. <p>Die Analyse erfolgte analog zur maßgeblichen Analyse mit angepassten Zensierungsgründen:</p> <p>Patient:innen, die vor einem Ereignis (Beginn einer Folgetherapie) verstorben waren, wurden am letzten Tag zensiert, an dem bekannt war, dass die Patient:innen noch lebten.</p>

Studie	Operationalisierung
	Patient:innen, bei denen bis zum Zeitpunkt der Analyse kein Ereignis (Beginn einer Folgetherapie) eintrat und Patient:innen, die <i>Lost to Follow-up</i> waren, wurden zum letzten verfügbaren Erhebungszeitpunkt zensiert.
	BICR: Verblindetes zentrales Bewertungskomitee (<i>Blinded Independent Central Review</i>); IMWG: <i>International Myeloma Working Group</i> ; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-Free Survival</i>); PD: Progressive Erkrankung (<i>Progressive Disease</i>); SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; TTNT: Zeit bis zur Folgetherapie (<i>Time to Next Treatment</i>)

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MagnetisMM-3	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen. ITT: <i>Intention to Treat</i> ; PFS: Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-Free Survival</i>)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie MagnetisMM-3 um eine einarmige Studie handelt, wurde entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Maßgebliche Analyse und Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 187)	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 123)
Progressionsfreies Überleben gemäß BICR		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	96 (51,3)	54 (43,9)
Tod	30 (16,0)	18 (14,6)
Progressive Krankheit	66 (35,3)	36 (29,3)
Zensierte Patient:innen, n (%)	91 (48,7)	69 (56,1)
Fehlende oder unzureichende Post-Baseline-Erhebung	3 (1,6)	2 (1,6)
Kein Ereignis bis zum Datenschnitt	63 (33,7)	50 (40,7)
Beginn einer neuen Krebstherapie	22 (11,8)	15 (12,2)
Widerruf der Einwilligungserklärung	3 (1,6)	2 (1,6)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	10,02 [5,16; 13,90]	NA [9,76; NA]
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI] der Wahrscheinlichkeit ohne Ereignis zu bleiben nach		
3 Monaten	65,6 [58,0; 72,1]	73,0 [63,9; 80,2]
6 Monaten	55,0 [47,2; 62,2]	63,6 [53,9; 71,8]
9 Monaten	52,5 [44,7; 59,7]	61,7 [52,0; 70,0]
12 Monaten	47,2 [39,4; 54,6]	55,7 [45,8; 64,5]
15 Monaten	42,2 [34,4; 49,7]	50,2 [40,2; 59,3]
18 Monaten	42,2 [34,4; 49,7]	50,2 [40,2; 59,3]
24 Monaten	42,2 [34,4; 49,7]	50,2 [40,2; 59,3]
Sensitivitätsanalyse: Progressionsfreies Überleben gemäß Prüfarzt		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	103 (55,1)	59 (48,0)
Tod	26 (13,9)	14 (11,4)
Progressive Krankheit	77 (41,2)	45 (36,6)
Zensierte Patient:innen, n (%)	84 (44,9)	64 (52,0)
Fehlende oder unzureichende Post-Baseline-Erhebung	4 (2,1)	3 (2,4)
Kein Ereignis bis zum Datenschnitt	64 (34,2)	51 (41,5)
Beginn einer neuen Krebstherapie	14 (7,5)	8 (6,5)
Widerruf der Einwilligungserklärung	2 (1,1)	2 (1,6)

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 187)	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 123)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	9,76 [4,90; 13,27]	13,27 [9,17; NA]
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI] der Wahrscheinlichkeit ohne Ereignis zu bleiben nach		
3 Monaten	63,0 [55,4; 69,6]	68,3 [59,0; 76,0]
6 Monaten	54,5 [46,8; 61,6]	62,0 [52,5; 70,2]
9 Monaten	51,5 [43,8; 58,6]	60,1 [50,6; 68,5]
12 Monaten	45,8 [38,2; 53,1]	53,5 [43,8; 62,2]
15 Monaten	40,5 [33,0; 47,9]	47,5 [37,9; 56,5]
18 Monaten	39,7 [32,2; 47,1]	47,5 [37,9; 56,5]
24 Monaten	39,7 [32,2; 47,1]	47,5 [37,9; 56,5]
Quelle: (108) Datenschnitt: 16.04.2023 a: Anzahl der Patient:innen im SAS. BICR: Verblindetes zentrales Bewertungskomitee (<i>Blinded Independent Central Review</i>); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; NA: Nicht erreicht (<i>Not Applicable</i>); SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i>		

Kohorte A

Bis zum Datenschnitt zeigten knapp 44 % der Patient:innen der Kohorte A eine Krankheitsprogression oder waren verstorben. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht. Die Wahrscheinlich nach 24 Monaten ohne Ereignis zu bleiben, lag bei 50 %.

Die Sensitivitätsanalyse bestätigt die Ergebnisse der maßgeblichen Analyse.

Gesamtpopulation

Bis zum Datenschnitt zeigten über die Hälfte der Patient:innen der Gesamtpopulation eine Krankheitsprogression oder waren verstorben. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 10,02 [11,73; 13,09] Monate geschätzt. Die Wahrscheinlich nach 24 Monaten ohne Ereignis zu bleiben, lag bei 42 %.

Die Sensitivitätsanalyse bestätigt die Ergebnisse der maßgeblichen Analyse.

Supportive Analysen

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den supportiven Endpunkt TTNT aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 187)	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 123)
Zeit bis zur Folgetherapie		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	64 (34,2)	38 (30,9)
Zensierte Patient:innen, n (%)	123 (65,8)	85 (69,1)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [14,06; NA]	NA [NA; NA]
Quelle: (108) Datenschnitt: 16.04.2023 a: Anzahl der Patient:innen im SAS. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; NA: Nicht erreicht (<i>Not Applicable</i>); TTNT: Zeit bis zur Folgetherapie (<i>Time to Next Treatment</i>); SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i>		

Kohorte A

Bis zum Datenschnitt hatten 31 % der Patient:innen der Kohorte A eine Folgetherapie begonnen. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde nicht erreicht.

Gesamtpopulation

Bis zum Datenschnitt hatten 34 % der Patient:innen der Gesamtpopulation eine Folgetherapie begonnen. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde nicht erreicht.

4.3.2.3.3.2.2 Zeit bis zum Behandlungsabbruch (supportiver Endpunkt) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung von TTD – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MagnetisMM-3	<p><u>Definition:</u> Die TTD ist definiert als die Zeit ab Therapiebeginn bis zum Behandlungsabbruch.</p> <p><u>Datenerhebung:</u> Die Tumorbewertung erfolgte zu <i>Baseline</i> und dann im Intervall von 28 Tagen (± 1 Woche).</p> <p><u>Datenanalyse:</u> Der relevante Datenschnitt für die Analysen zur TTD war der 16.04.2023.</p> <p><i>Maßgebliche Analyse anhand der SAS-Population:</i> Die Analyse erfolgte deskriptiv im SAS, das alle Patient:innen umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhalten haben. Es wurden die Ergebnisse für die Gesamtpopulation sowie für Kohorte A berichtet. Dargestellt wurden die Anzahl der Patient:innen unter Risiko, die Anzahl und der Anteil der Patient:innen mit Ereignis (Behandlungsabbruch), die Anzahl und der Anteil der zensierten Patient:innen inklusive Angabe der Zensierungsgründe sowie die mediane TTD. Die mediane TTD wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode und das zugehörige 95 %-KI anhand der Brookmeyer und Crowley-Methode berechnet. Zusätzlich wurden Kaplan-Meier-Kurven inklusive Angabe der Patientenzahl, die zu den ausgewählten Studienzeitpunkten unter Risiko standen, erstellt und in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Zensierungsgründe: Patient:innen, die vor einem Ereignis (Behandlungsabbruch) verstorben waren, wurden am letzten Tag zensiert, an dem bekannt war, dass die Patient:innen noch lebten. Patient:innen, bei denen bis zum Zeitpunkt der Analyse kein Ereignis (Behandlungsabbruch) eintrat und Patient:innen, die <i>Lost to Follow-up</i> waren, wurden zum letzten verfügbaren Erhebungszeitpunkt zensiert.</p>
<p>KI: Konfidenzintervall; SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i>; TTD: Zeit bis zum Behandlungsabbruch (<i>Time to Discontinuation</i>)</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TTD in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MagnetisMM-3	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a

a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.
ITT: *Intention to Treat*; TTD: Zeit bis zum Behandlungsabbruch (*Time to Discontinuation*)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt TTD stellt einen supportiven Endpunkt dar mit dem Zweck, die Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen von Elranatamab zu unterstützen. Da es sich bei der Studie MagnetisMM-3 um eine einarmige Studie handelt, wurde entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den supportiven Endpunkt TTD aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 187)	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 123)
Zeit bis zum Behandlungsabbruch		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	136 (72,7)	83 (67,5)
Zensierte Patient:innen, n (%)	51 (27,3)	40 (32,5)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	5,09 [3,52; 8,67]	7,89 [4,27; 11,07]
Quelle: (108) Datenschnitt: 16.04.2023 a: Anzahl der Patient:innen im SAS. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; TTD: Zeit bis zum Behandlungsabbruch (<i>Time to Discontinuation</i>)		

Kohorte A

Bis zum Datenschnitt hatten 68 % der Patient:innen der Kohorte A die Behandlung abgebrochen. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 7,89 [4,27; 11,07] Monate geschätzt.

Gesamtpopulation

Bis zum Datenschnitt hatten 73 % der Patient:innen der Gesamtpopulation die Behandlung abgebrochen. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 5,09 [3,52; 8,67] Monate geschätzt.

4.3.2.3.3.2.3 Ansprechen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung von Ansprechen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MagnetisMM-3	<p><u>Definition:</u> Das Ansprechen wurde gemäß den IMWG-Kriterien im Rahmen von 2 konsekutiven Bewertungen evaluiert. Die den IMWG-Kriterien entsprechenden Definitionen zur Tumorbewertung sind in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben Zur Evaluation der für die Bewertung relevanten Aspekte im Zusammenhang mit dem Ansprechen werden die folgenden Endpunkte dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR: Die ORR wurde definiert als der Anteil der Patient:innen, die ein OR, d. h. ein sCR, CR, VGPR oder PR erreichten • MRD-Negativitätsrate: Die MRD-Negativitätsrate wurde definiert als der Anteil der Patient:innen mit MRD-Negativität (bewertet durch ein Zentrallabor) gemäß den IMWG-Sequenzierungskriterien durch BMA. Die MRD-Negativität wurde auf Basis des Schwellenwerts von 10^{-5} kernhaltigen Zellen definiert. <p><u>Datenerhebung:</u> Die Tumorbewertung erfolgte zu <i>Baseline</i> und dann im Intervall von 28 Tagen (\pm 1 Woche). Die Beurteilungen des Ansprechens sollten bis zur bestätigten Krankheitsprogression, dem Widerruf der Einwilligungserklärung, dem Beginn einer neuen Krebstherapie, <i>Lost to Follow-up</i>, dem Tod oder bis zum Ende der Studie fortgeführt werden, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p><u>Datenanalyse:</u> Der relevante Datenschnitt für die Analysen zum Ansprechen war der 16.04.2023.</p> <p><i>Maßgebliche Analysen anhand der SAS-Population:</i> Die Analysen erfolgten deskriptiv im SAS, das alle Patient:innen umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhalten haben. Es wurden die Ergebnisse für die Gesamtpopulation sowie für Kohorte A berichtet. Dargestellt wurden die Anzahl der Patient:innen, die in die Analyse eingegangen sind sowie die Anzahl und der Anteil der Patient:innen mit mindestens einem Ereignis. Das</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>entsprechende 95 %-KI der Ereignisrate wurde anhand der Clopper-Pearson-Methode berechnet.</p> <p>Tumorbewertungen, die nach dem Beginn einer Folgetherapie erhoben wurden, wurden in der Analyse ausgeschlossen, sofern diese nicht zur Bestätigung einer Krankheitsprogression erforderlich waren. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p> <p><i>Supportive Analysen anhand der SAS-Population:</i></p> <p>Folgende supportive Endpunkte wurden unterstützend dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BOR: Das BOR wurde definiert als das beste Ansprechen über alle Tumorbewertungen hinweg ab Therapiebeginn bis zur ersten bestätigten Krankheitsprogression oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. • CRR: Die CRR wurde definiert als der Anteil der Patient:innen, die ein sCR oder CR erreichten. • VGPR oder besser: Die Rate der Patient:innen mit VGPR oder besser wurde definiert als der Anteil der Patient:innen mit sCR, CR oder VGPR. • CBR: Die CBR wurde definiert als der Anteil der Patient:innen mit sCR, CR, VGPR, PR oder MR. • TTBOR: Die TTBOR wurde definiert als die Zeit ab Therapiebeginn bis zur ersten bestätigten Dokumentation eines Ansprechens gemäß den IMWG-Kriterien. • TTR: Die TTR wurde definiert als die Zeit ab Therapiebeginn bis zur ersten bestätigten Dokumentation eines OR gemäß den IMWG-Kriterien. • TTCR: Die TTCR wurde definiert als die Zeit ab Therapiebeginn bis zur ersten bestätigten Dokumentation eines CR gemäß den IMWG-Kriterien. • TTVGPR: Die TTVGPR oder besser wurde definiert als die Zeit ab Therapiebeginn bis zur ersten bestätigten Dokumentation eines VGPR oder besser gemäß den IMWG-Kriterien. • DOR: Die DOR bei Patient:innen mit OR wurde definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten und bestätigten OR bis zur bestätigten Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. • DOCR: Die DOCR bei Patient:innen mit CR wurde definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten und bestätigten CR bis zur bestätigten Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. <p>Die Analysen der Endpunkte BOR, CRR, VGPR oder besser und CBR erfolgte analog zur maßgeblichen Analyse.</p> <p>Die Analysen der Endpunkte TTBOR, TTR, TTCR, TTVGR oder besser, DOR und DOCR erfolgten deskriptiv im SAS, das alle Patient:innen umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhalten haben. Es wurden die Ergebnisse für die Gesamtpopulation sowie für Kohorte A berichtet.</p> <p>Dargestellt wurden die Anzahl der Patient:innen unter Risiko, die Anzahl und der Anteil der Patient:innen mit Ereignis (Tod jeglicher Ursache), die Anzahl und der Anteil der zensierten Patient:innen sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode und das zugehörige 95 %-KI anhand der Brookmeyer und Crowley-Methode berechnet.</p> <p>Zusätzlich wurden Kaplan-Meier-Kurven inklusive Angabe der Patientenzahl, die zu den ausgewählten Studienzeitpunkten unter Risiko standen, erstellt und in Anhang 4-G dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
	Zensierungsgründe: <ul style="list-style-type: none"> • Patient:innen, bei denen kein Ereignis eintrat, wurden am Tag der letzten adäquaten Krankheitsbeurteilung zensiert, • Patient:innen, die vor einem Ereignis eine neue Krebstherapie begonnen hatten, wurden am Tag der letzten adäquaten Krankheitsbeurteilung vor dem Beginn der neuen Krebstherapie zensiert, • Patient:innen, bei denen ein Ereignis nach einer Unterbrechung von 2 oder mehr fehlenden Krankheitserhebungen eintrat, wurden am Tag der letzten adäquaten Krankheitsbeurteilung vor der Unterbrechung zensiert.
	BMA: Knochenmarkaspirat (<i>Bone Marrow Aspirate</i>); BOR: Bestes Gesamtansprechen (<i>Best Overall Response</i>); CBR: <i>Clinical Benefit Rate</i> ; CR: Komplettes Ansprechen (<i>Complete Response</i>); CRR: Komplette Ansprechrate (<i>Complete Response Rate</i>); DOCR: Dauer des kompletten Ansprechens (<i>Duration of Complete Response</i>); DOR: Dauer des Ansprechens (<i>Duration of Response</i>); IMWG: <i>International Myeloma Working Group</i> ; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung (<i>Minimal Residual Disease</i>); OR: Objektives Ansprechen (<i>Objective Response</i>); ORR: Objektive Ansprechrate (<i>Objective Response Rate</i>); PR: Partielles Ansprechen (<i>Partial Response</i>); SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; sCR: Stringentes komplettes Ansprechen (<i>Stringent Complete Response</i>); TTBOR: Zeit bis zum besten Ansprechen (<i>Time to Best Overall Response</i>); TTCR: Zeit bis zum kompletten Ansprechen (<i>Time to Complete Response</i>); TTR: Zeit bis zum Ansprechen (<i>Time to Response</i>); TTVGPR: Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen (<i>Time to Very Good Partial Response</i>); VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen (<i>Very Good Partial Response</i>)

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MagnetisMM-3	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen. ITT: <i>Intention to Treat</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie MagnetisMM-3 um eine einarmige Studie handelt, wurde entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Maßgebliche Analysen

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt ORR aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 187)	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 123)
Objektive Ansprechrate		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	97 (51,9)	75 (61,0)
[95 %-KI] ^b	[44,5; 59,2]	[51,8; 69,6]
Quelle: (108) Datenschnitt: 16.04.2023 a: Anzahl der Patient:innen im SAS. b: Exaktes Clopper-Pearson 95 %-KI der Ereignisrate KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; ORR: Objektive Ansprechrate (<i>Objective Response Rate</i>); SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i>		

Kohorte A

Zum Datenschnitt betrug die ORR [95 %-KI] in der Kohorte A 61 % [51,8; 69,6].

Gesamtpopulation

Zum Datenschnitt betrug die ORR [95 %-KI] in der Gesamtpopulation 52 % [44,5; 59,2].

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt MRD-Negativitätsrate aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 35)	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 33)
Minimale Resterkrankungs-Negativitätsrate		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	24 (68,6)	24 (72,7)
[95 %-KI] ^b	[50,7; 83,1]	[54,5; 86,7]
Quelle: (108) Datenschnitt: 16.04.2023 a: Anzahl der Patient:innen im SAS mit sCR/ CR. b: Exaktes Clopper-Pearson 95 %-KI der Ereignisrate KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung (<i>Minimal Residual Disease</i>); N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i>		

Kohorte A

Zum Datenschnitt betrug die MRD-Negativitätsrate [95 %-KI] mit sCR/ CR in der Kohorte A 73 % [54,5; 86,7].

Gesamtpopulation

Zum Datenschnitt betrug die MRD-Negativitätsrate [95 %-KI] bei Patient:innen mit sCR/ CR in der Gesamtpopulation 69 % [50,7; 83,1].

Supportive Analysen

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den supportiven Endpunkt BOR aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 187)	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 123)
Bestes Gesamtansprechen		
Patient:innen mit einem sCR, n (%)	19 (10,2)	19 (15,4)
Patient:innen mit einem CR, n (%)	32 (17,1)	25 (20,3)
Patient:innen mit einem VGPR, n (%)	39 (20,9)	25 (20,3)
Patient:innen mit einem PR, n (%)	7 (3,7)	6 (4,9)
Patient:innen mit einem MR, n (%)	0	0
Patient:innen mit einer SD, n (%)	38 (20,3)	21 (17,1)
Patient:innen mit einem PD, n (%)	40 (21,4)	22 (17,9)
Nicht auswertbar, n (%)	12 (6,4)	5 (4,1)
Quelle: (108) Datenschnitt: 16.04.2023 a: Anzahl der Patient:innen im SAS. BOR: Bestes Ansprechen (<i>Best Overall Response</i>); CR: Komplettes Ansprechen (<i>Complete Response</i>); KI: Konfidenzintervall; MR: Minimales Ansprechen (<i>Minimal Response</i>); N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; PD: Progressive Erkrankung (<i>Progressive Disease</i>); PR: Partielles Ansprechen (<i>Partial Response</i>); SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; sCR: Stringentes komplettes Ansprechen (<i>Stringent Complete Response</i>); SD: Stabile Erkrankung (<i>Stable Disease</i>); VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen (<i>Very Good Partial Response</i>)		

Kohorte A

Zum Datenschnitt zeigten 15 % der Patient:innen der Kohorte A ein sCR. Ein CR hatten von 20 % der Patient:innen der Kohorte A, ein VGPR von 20 % der Patient:innen der Kohorte A, ein PR von 5 % der Patient:innen der Kohorte A und eine SD von 17 % der Patient:innen der Gesamtpopulation erreicht. Eine PD zeigten 18 % der Patient:innen der Kohorte A.

Gesamtpopulation

Zum Datenschnitt zeigten 10 % der Patient:innen der Gesamtpopulation ein sCR. Ein CR hatten von 17 % der Patient:innen der Gesamtpopulation, ein VGPR von 21 % der Patient:innen der Gesamtpopulation, ein PR von 4 % der Patient:innen der Gesamtpopulation und eine SD von 20 % der Patient:innen der Gesamtpopulation erreicht. Eine PD zeigten 21 % der Patient:innen der Gesamtpopulation.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für die supportiven Endpunkte CR, VGPR oder besser und CBR aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 187)	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 123)
Komplette Ansprechrate		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	51 (27,3)	44 (35,8)
[95 %-KI] ^b	[21,0; 34,3]	[27,3; 44,9]
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	90 (48,1)	69 (56,1)
[95 %-KI] ^b	[40,8; 55,5]	[46,9; 65,0]
CBR		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	97 (51,9)	75 (61,0)
[95 %-KI] ^b	[44,5; 59,2]	[51,8; 69,6]
Quelle: (108) Datenschnitt: 16.04.2023 a: Anzahl der Patient:innen im SAS. b: Exaktes Clopper-Pearson 95 %-KI der Ereignisrate CBR: <i>Clinical Benefit Rate</i> ; CR: Komplettes Ansprechen (<i>Complete Response</i>); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen (<i>Very Good Partial Response</i>)		

Kohorte A

Zum Datenschnitt betrug die Rate des CR [95 %-KI] in der Kohorte A 36 % [27,3; 44,9]. Die Rate des VGPR oder besser [95 %-KI] betrug 56 % [46,9; 65,0], die Rate des klinischen Nutzens [95 %-KI] betrug 61 % [51,8; 69,6].

Gesamtpopulation

Zum Datenschnitt betrug die Rate des CR [95 %-KI] in der Gesamtpopulation 27 % [21,0; 34,3]. Die Rate des VGPR oder besser [95 %-KI] betrug 48 % [40,8; 55,5], die Rate des klinischen Nutzens [95 %-KI] betrug 52 % [44,5; 59,2].

Tabelle 4-66: Ergebnisse für die supportiven Endpunkte TTBOR, TTR, TTCR und TTVGPR oder besser aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 187)	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 123)
Zeit bis zum besten Ansprechen		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	97 (51,9)	75 (61,0)
Zensierte Patient:innen, n (%)	90 (48,1)	48 (39,0)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	5,62 [5,19; 6,60]	5,55 [4,70; 6,31]
Zeit bis zum Ansprechen		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	97 (51,9)	75 (61,0)
Zensierte Patient:innen, n (%)	90 (48,1)	48 (39,0)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	2,53 [1,91; 2,83]	1,87 [1,38; 2,10]
Zeit bis zum kompletten Ansprechen		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	51 (27,3)	44 (35,8)
Zensierte Patient:innen, n (%)	136 (72,7)	79 (64,2)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	12,75 [11,10; 14,88]	11,99 [8,31; 13,17]
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	90 (48,1)	69 (56,1)
Zensierte Patient:innen, n (%)	97 (51,9)	54 (43,9)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	4,01 [3,29; 5,55]	3,29 [2,83; 4,83]
Quelle: (108)		
Datenschnitt: 16.04.2023		
a: Anzahl der Patient:innen im SAS.		
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; TTBOR: Zeit bis zum besten Ansprechen (<i>Time to Best Overall Response</i>); TTCR: Zeit bis zum kompletten Ansprechen (<i>Time to Complete Response</i>); TTR: Zeit bis zum Ansprechen (<i>Time to Response</i>); TTVGPR: Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen (<i>Time to Very Good Partial Response</i>); SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i>		

Kohorte A

Bis zum Datenschnitt erreichten 61 % der Patient:innen der Kohorte A ein Ansprechen. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 5,55 [4,70; 6,31] Monate geschätzt. Ebenfalls 61 %

der Patient:innen der Kohorte A erreichen ein OR. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 1,87 [1,38; 2,10] Monate geschätzt. Ein CR erreichten 36 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 11,99 [8,31; 13,17] Monate geschätzt. Ein VGPR oder besser erreichten 56 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 3,29 [2,83; 4,83] Monate geschätzt.

Gesamtpopulation

Bis zum Datenschnitt erreichten 52 % der Patient:innen der Gesamtpopulation ein Ansprechen. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 5,62 [5,19; 6,60] Monate geschätzt. Ebenfalls 52 % der Patient:innen der Gesamtpopulation erreichten ein OR. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 2,53 [1,91; 2,83] Monate geschätzt. Ein CR erreichen 27% der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 4,01 [11,10; 14,88] Monate geschätzt. Ein VGPR oder besser erreichten 48 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 4,01 [3,29; 5,55] Monate geschätzt.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für die supportiven Endpunkte DOR und DOCR aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N^a = 97)	Elranatamab Kohorte A (N^a = xx)
Dauer des Ansprechens		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	26 (26,8)	20 (26,7)
Zensierte Patient:innen, n (%)	71 (73,2)	55 (73,3)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA;NA]	NA [NA;NA]
Dauer des kompletten Ansprechens		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	5 (9,8)	4 (9,1)
Zensierte Patient:innen, n (%)	46 (90,2)	44 (90,9)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA;NA]	NA [NA;NA]
Quelle: (108)		
Datenschnitt: 16.04.2023		
a: Anzahl der Patient:innen mit einem OR im SAS.		
DOCR: Dauer des kompletten Ansprechens (<i>Duration of Complete Response</i>); DOR: Dauer des Ansprechens (<i>Duration of Response</i>); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; NA: Nicht erreicht (<i>Not Applicable</i>); OR: Objektives Ansprechen (<i>Objective Response</i>); SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i>		

Kohorte A

Bis zum Datenschnitt konnte bei 27 % der Patient:innen der Kohorte A ein zuvor erreichtes OR nicht aufrecht erhalten werden. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht. Ein zuvor erreichtes CR konnte bei 9 % der Patient:innen der Kohorte A nicht aufrecht erhalten werden. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.

Gesamtpopulation

Bis zum Datenschnitt konnte bei 27 % der Patient:innen der Gesamtpopulation ein zuvor erreichtes OR nicht aufrecht erhalten werden. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht. Ein zuvor erreichtes CR konnte bei 10 % der Patient:innen der Gesamtpopulation nicht aufrecht erhalten werden. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.

4.3.2.3.3.2.4 Patientenberichtete Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und -items) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-68: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und -items) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MagnetisMM-3	<p><u>Definition:</u> Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes, validiertes Instrument zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patient:innen mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten. Der Fragebogen umfasst insgesamt 30 Fragen, der neben dem globalen Gesundheitsstatus u. a. Fragen zu 8 tumorbezogenen Symptomen bzw. Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit/ Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhö) und zu finanziellen Schwierigkeiten stellt, die der Nutzendimension Morbidität zuzuordnen sind. Höhere Werte in den Symptomskalen und -items repräsentieren einen höheren Schweregrad der Symptome.</p> <p><u>Datenerhebung:</u> Der Fragebogen wurde von den Patient:innen selbst zur <i>Baseline</i>-Visite, an Tag 15 des 1., 2. und 3. Behandlungszyklus, ab dem 2. Behandlungszyklus an Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus vor der Behandlung sowie zur Abschluss- und <i>Follow-up</i>-Visite ausgefüllt. Nach einem Jahr wurde der Fragebogen an Tag 1 jedes 3. ehandlungszyklus ausgefüllt.</p> <p><u>Datenanalyse:</u> Der relevante Datenschnitt für die Analysen zum EORTC QLQ-C30 war der 14.03.2023.</p> <p><i>Maßgebliche Analysen anhand der PRO-Population:</i> Für die Symptomskalen und -items wurde jeweils die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber <i>Baseline</i> betrachtet.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die Analysen erfolgten deskriptiv im PRO-Analysis-Set, das alle Patient:innen umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhalten haben und für die eine <i>Baseline</i>- und mindestens eine <i>Post-Baseline</i>-PRO-Bewertung vorliegt. Es wurden die Ergebnisse für die Gesamtpopulation sowie für Kohorte A berichtet.</p> <p>Dargestellt wurden die Anzahl der Patient:innen unter Risiko, die Anzahl und der Anteil der Patient:innen mit Ereignis (erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber <i>Baseline</i>), die Anzahl und der Anteil der zensierten Patient:innen sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode und das zugehörige 95 %-KI anhand der Brookmeyer und Crowley-Methode berechnet.</p> <p>Zusätzlich wurden Kaplan-Meier-Kurven inklusive Angabe der Patientenzahl, die zu den ausgewählten Studienzeitpunkten unter Risiko standen, erstellt und in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Zensierungsgründe:</p> <p>Patient:innen, bei denen bis zum Zeitpunkt der Analyse kein Ereignis (erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber <i>Baseline</i>) eintrat, wurden zum Zeitpunkt der letzten PRO-Bewertung zensiert.</p> <p><i>Supportive Analyse anhand der PRO-Population:</i></p> <p>Folgende Analyse wurde supportiv durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mittlere Veränderung zu <i>Baseline</i> anhand einer MMRM-Analyse <p>Dargestellt wurden die Anzahl der analysierten Patient:innen, MW mit SD zu <i>Baseline</i> und die mittlere Veränderung anhand des LS-MW mit SE zu jeder Visite.</p> <p>Das MMRM mit unstrukturierter Kovarianz-Matrix beinhaltete die festen Effekte Alter (< 65 vs. ≥ 65), Geschlecht (männlich vs. weiblich), ECOG <i>Performance Status</i> (0 vs. ≥ 1), EMD (ja vs. nein), hohes zytogenetisches Risiko (ja vs. nein), vorherige BCMA-Behandlung (ja vs. nein) und Zeit (Visite) sowie den entsprechenden <i>Baseline</i>-Wert als Kovariable.</p> <p>Zusätzlich wurden die Verlaufsbeobachtungen grafisch dargestellt.</p>
	<p>BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (<i>B-Cell Maturation Antigen</i>); ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; EMD: Extramedulläre Erkrankung (<i>Extramedullary Disease</i>); KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: Gemischte Modelle mit wiederholten Messungen (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>); MW: Mittelwert; PRO: Patientenberichteter Endpunkt (<i>Patient Reported Outcome</i>); EORTC QLQ-C30: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30</i>; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>)</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und -items) in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MagnetisMM-3	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
<p>a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.</p> <p>EORTC QLQ-C30: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30</i>; ITT: <i>Intention to Treat</i></p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie MagnetisMM-3 um eine einarmige Studie handelt, wurde entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-70: Rücklaufquoten für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und -items) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
Fatigue		
<i>Baseline</i>	168/170 (98,8)	114/116 (98,3)
Zyklus 1, Tag 15	136/169 (80,5)	94/116 (81,0)
Zyklus 2, Tag 1	122/166 (73,5)	86/114 (75,4)
Zyklus 2, Tag 15	100/160 (62,5)	71/112 (63,4)
Zyklus 3, Tag 1	99/152 (65,1)	68/107 (63,6)
Zyklus 3, Tag 15	77/147 (52,4)	54/104 (51,9)
Zyklus 4, Tag 1	85/145 (58,6)	62/103 (60,2)
Zyklus 5, Tag 1	69/140 (49,3)	54/98 (55,1)
Zyklus 6, Tag 1	72/136 (52,9)	53/95 (55,8)

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

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
Zyklus 7, Tag 1	67/130 (51,5)	52/90 (57,8)
Zyklus 8, Tag 1	68/125 (54,4)	53/89 (59,6)
Zyklus 9, Tag 1	65/119 (54,6)	50/85 (58,8)
Zyklus 10, Tag 1	55/117 (47,0)	43/83 (51,8)
Zyklus 11, Tag 1	50/112 (44,6)	41/81 (50,6)
Zyklus 12, Tag 1	54/106 (50,9)	43/76 (56,6)
Zyklus 13, Tag 1	2/105 (1,9)	2/75 (2,7)
Zyklus 14, Tag 1	1/100 (1,0)	1/73 (1,4)
Zyklus 15, Tag 1	41/96 (42,7)	34/70 (48,6)
Zyklus 16, Tag 1	1/90 (1,1)	1/65 (1,5)
Zyklus 18, Tag 1	20/51 (39,2)	18/39 (46,2)
Zyklus 21, Tag 1	5/10 (50,0)	5/10 (50,0)
Zyklus 24, Tag 1	2/3 (66,7)	2/3 (66,7)
EoT	56/170 (32,9)	34/116 (29,3)
<i>Follow-up</i>	21/170 (12,4)	14/116 (12,1)
Übelkeit/ Erbrechen		
<i>Baseline</i>	168/170 (98,8)	114/116 (98,3)
Zyklus 1, Tag 15	136/169 (80,5)	94/116 (81,0)
Zyklus 2, Tag 1	122/166 (73,5)	86/114 (75,4)
Zyklus 2, Tag 15	100/160 (62,5)	71/112 (63,4)
Zyklus 3, Tag 1	99/152 (65,1)	68/107 (63,6)
Zyklus 3, Tag 15	77/147 (52,4)	54/104 (51,9)
Zyklus 4, Tag 1	85/145 (58,6)	62/103 (60,2)
Zyklus 5, Tag 1	69/140 (49,3)	54/98 (55,1)
Zyklus 6, Tag 1	72/136 (52,9)	53/95 (55,8)
Zyklus 7, Tag 1	67/130 (51,5)	52/90 (57,8)
Zyklus 8, Tag 1	68/125 (54,4)	53/89 (59,6)
Zyklus 9, Tag 1	65/119 (54,6)	50/85 (58,8)
Zyklus 10, Tag 1	55/117 (47,0)	43/83 (51,8)
Zyklus 11, Tag 1	50/112 (44,6)	41/81 (50,6)
Zyklus 12, Tag 1	54/106 (50,9)	43/76 (56,6)
Zyklus 13, Tag 1	2/105 (1,9)	2/75 (2,7)
Zyklus 14, Tag 1	1/100 (1,0)	1/73 (1,4)
Zyklus 15, Tag 1	41/96 (42,7)	34/70 (48,6)

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

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
Zyklus 16, Tag 1	1/90 (1,1)	1/65 (1,5)
Zyklus 18, Tag 1	20/51 (39,2)	18/39 (46,2)
Zyklus 21, Tag 1	5/10 (50,0)	5/10 (50,0)
Zyklus 24, Tag 1	2/3 (66,7)	2/3 (66,7)
EoT	56/170 (32,9)	34/116 (29,3)
<i>Follow-up</i>	21/170 (12,4)	14/116 (12,1)
Schmerzen		
<i>Baseline</i>	168/170 (98,8)	114/116 (98,3)
Zyklus 1, Tag 15	136/169 (80,5)	94/116 (81,0)
Zyklus 2, Tag 1	122/166 (73,5)	86/114 (75,4)
Zyklus 2, Tag 15	100/160 (62,5)	71/112 (63,4)
Zyklus 3, Tag 1	99/152 (65,1)	68/107 (63,6)
Zyklus 3, Tag 15	77/147 (52,4)	54/104 (51,9)
Zyklus 4, Tag 1	85/145 (58,6)	62/103 (60,2)
Zyklus 5, Tag 1	69/140 (49,3)	54/98 (55,1)
Zyklus 6, Tag 1	72/136 (52,9)	53/95 (55,8)
Zyklus 7, Tag 1	67/130 (51,5)	52/90 (57,8)
Zyklus 8, Tag 1	68/125 (54,4)	53/89 (59,6)
Zyklus 9, Tag 1	65/119 (54,6)	50/85 (58,8)
Zyklus 10, Tag 1	55/117 (47,0)	43/83 (51,8)
Zyklus 11, Tag 1	50/112 (44,6)	41/81 (50,6)
Zyklus 12, Tag 1	54/106 (50,9)	43/76 (56,6)
Zyklus 13, Tag 1	2/105 (1,9)	2/75 (2,7)
Zyklus 14, Tag 1	1/100 (1,0)	1/73 (1,4)
Zyklus 15, Tag 1	41/96 (42,7)	34/70 (48,6)
Zyklus 16, Tag 1	1/90 (1,1)	1/65 (1,5)
Zyklus 18, Tag 1	20/51 (39,2)	18/39 (46,2)
Zyklus 21, Tag 1	5/10 (50,0)	5/10 (50,0)
Zyklus 24, Tag 1	2/3 (66,7)	2/3 (66,7)
EoT	56/170 (32,9)	34/116 (29,3)
<i>Follow-up</i>	21/170 (12,4)	14/116 (12,1)
Dyspnoe		
<i>Baseline</i>	168/170 (98,8)	114/116 (98,3)
Zyklus 1, Tag 15	136/169 (80,5)	94/116 (81,0)

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
Zyklus 2, Tag 1	122/166 (73,5)	86/114 (75,4)
Zyklus 2, Tag 15	100/160 (62,5)	71/112 (63,4)
Zyklus 3, Tag 1	99/152 (65,1)	68/107 (63,6)
Zyklus 3, Tag 15	77/147 (52,4)	54/104 (51,9)
Zyklus 4, Tag 1	85/145 (58,6)	62/103 (60,2)
Zyklus 5, Tag 1	69/140 (49,3)	54/98 (55,1)
Zyklus 6, Tag 1	72/136 (52,9)	53/95 (55,8)
Zyklus 7, Tag 1	67/130 (51,5)	52/90 (57,8)
Zyklus 8, Tag 1	68/125 (54,4)	53/89 (59,6)
Zyklus 9, Tag 1	65/119 (54,6)	50/85 (58,8)
Zyklus 10, Tag 1	55/117 (47,0)	43/83 (51,8)
Zyklus 11, Tag 1	50/112 (44,6)	41/81 (50,6)
Zyklus 12, Tag 1	54/106 (50,9)	43/76 (56,6)
Zyklus 13, Tag 1	2/105 (1,9)	2/75 (2,7)
Zyklus 14, Tag 1	1/100 (1,0)	1/73 (1,4)
Zyklus 15, Tag 1	41/96 (42,7)	34/70 (48,6)
Zyklus 16, Tag 1	1/90 (1,1)	1/65 (1,5)
Zyklus 18, Tag 1	20/51 (39,2)	18/39 (46,2)
Zyklus 21, Tag 1	5/10 (50,0)	5/10 (50,0)
Zyklus 24, Tag 1	2/3 (66,7)	2/3 (66,7)
EoT	56/170 (32,9)	34/116 (29,3)
Follow-up	21/170 (12,4)	14/116 (12,1)
Schlaflosigkeit		
Baseline	168/170 (98,8)	114/116 (98,3)
Zyklus 1, Tag 15	136/169 (80,5)	94/116 (81,0)
Zyklus 2, Tag 1	122/166 (73,5)	86/114 (75,4)
Zyklus 2, Tag 15	100/160 (62,5)	71/112 (63,4)
Zyklus 3, Tag 1	99/152 (65,1)	68/107 (63,6)
Zyklus 3, Tag 15	77/147 (52,4)	54/104 (51,9)
Zyklus 4, Tag 1	85/145 (58,6)	62/103 (60,2)
Zyklus 5, Tag 1	69/140 (49,3)	54/98 (55,1)
Zyklus 6, Tag 1	72/136 (52,9)	53/95 (55,8)
Zyklus 7, Tag 1	67/130 (51,5)	52/90 (57,8)
Zyklus 8, Tag 1	68/125 (54,4)	53/89 (59,6)

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

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
Zyklus 9, Tag 1	65/119 (54,6)	50/85 (58,8)
Zyklus 10, Tag 1	55/117 (47,0)	43/83 (51,8)
Zyklus 11, Tag 1	50/112 (44,6)	41/81 (50,6)
Zyklus 12, Tag 1	54/106 (50,9)	43/76 (56,6)
Zyklus 13, Tag 1	2/105 (1,9)	2/75 (2,7)
Zyklus 14, Tag 1	1/100 (1,0)	1/73 (1,4)
Zyklus 15, Tag 1	41/96 (42,7)	34/70 (48,6)
Zyklus 16, Tag 1	1/90 (1,1)	1/65 (1,5)
Zyklus 18, Tag 1	20/51 (39,2)	18/39 (46,2)
Zyklus 21, Tag 1	5/10 (50,0)	5/10 (50,0)
Zyklus 24, Tag 1	2/3 (66,7)	2/3 (66,7)
EoT	56/170 (32,9)	34/116 (29,3)
<i>Follow-up</i>	21/170 (12,4)	14/116 (12,1)
Appetitlosigkeit		
<i>Baseline</i>	168/170 (98,8)	114/116 (98,3)
Zyklus 1, Tag 15	136/169 (80,5)	94/116 (81,0)
Zyklus 2, Tag 1	122/166 (73,5)	86/114 (75,4)
Zyklus 2, Tag 15	100/160 (62,5)	71/112 (63,4)
Zyklus 3, Tag 1	99/152 (65,1)	68/107 (63,6)
Zyklus 3, Tag 15	77/147 (52,4)	54/104 (51,9)
Zyklus 4, Tag 1	85/145 (58,6)	62/103 (60,2)
Zyklus 5, Tag 1	69/140 (49,3)	54/98 (55,1)
Zyklus 6, Tag 1	72/136 (52,9)	53/95 (55,8)
Zyklus 7, Tag 1	67/130 (51,5)	52/90 (57,8)
Zyklus 8, Tag 1	68/125 (54,4)	53/89 (59,6)
Zyklus 9, Tag 1	65/119 (54,6)	50/85 (58,8)
Zyklus 10, Tag 1	55/117 (47,0)	43/83 (51,8)
Zyklus 11, Tag 1	50/112 (44,6)	41/81 (50,6)
Zyklus 12, Tag 1	54/106 (50,9)	43/76 (56,6)
Zyklus 13, Tag 1	2/105 (1,9)	2/75 (2,7)
Zyklus 14, Tag 1	1/100 (1,0)	1/73 (1,4)
Zyklus 15, Tag 1	41/96 (42,7)	34/70 (48,6)
Zyklus 16, Tag 1	1/90 (1,1)	1/65 (1,5)
Zyklus 18, Tag 1	20/51 (39,2)	18/39 (46,2)

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
Zyklus 21, Tag 1	5/10 (50,0)	5/10 (50,0)
Zyklus 24, Tag 1	2/3 (66,7)	2/3 (66,7)
EoT	56/170 (32,9)	34/116 (29,3)
<i>Follow-up</i>	21/170 (12,4)	14/116 (12,1)
Obstipation		
<i>Baseline</i>	168/170 (98,8)	114/116 (98,3)
Zyklus 1, Tag 15	136/169 (80,5)	94/116 (81,0)
Zyklus 2, Tag 1	122/166 (73,5)	86/114 (75,4)
Zyklus 2, Tag 15	100/160 (62,5)	71/112 (63,4)
Zyklus 3, Tag 1	99/152 (65,1)	68/107 (63,6)
Zyklus 3, Tag 15	77/147 (52,4)	54/104 (51,9)
Zyklus 4, Tag 1	85/145 (58,6)	62/103 (60,2)
Zyklus 5, Tag 1	69/140 (49,3)	54/98 (55,1)
Zyklus 6, Tag 1	72/136 (52,9)	53/95 (55,8)
Zyklus 7, Tag 1	67/130 (51,5)	52/90 (57,8)
Zyklus 8, Tag 1	68/125 (54,4)	53/89 (59,6)
Zyklus 9, Tag 1	65/119 (54,6)	50/85 (58,8)
Zyklus 10, Tag 1	55/117 (47,0)	43/83 (51,8)
Zyklus 11, Tag 1	50/112 (44,6)	41/81 (50,6)
Zyklus 12, Tag 1	54/106 (50,9)	43/76 (56,6)
Zyklus 13, Tag 1	2/105 (1,9)	2/75 (2,7)
Zyklus 14, Tag 1	1/100 (1,0)	1/73 (1,4)
Zyklus 15, Tag 1	41/96 (42,7)	34/70 (48,6)
Zyklus 16, Tag 1	1/90 (1,1)	1/65 (1,5)
Zyklus 18, Tag 1	20/51 (39,2)	18/39 (46,2)
Zyklus 21, Tag 1	5/10 (50,0)	5/10 (50,0)
Zyklus 24, Tag 1	2/3 (66,7)	2/3 (66,7)
EoT	56/170 (32,9)	34/116 (29,3)
<i>Follow-up</i>	21/170 (12,4)	14/116 (12,1)
Diarrhoe		
<i>Baseline</i>	168/170 (98,8)	114/116 (98,3)
Zyklus 1, Tag 15	136/169 (80,5)	94/116 (81,0)
Zyklus 2, Tag 1	122/166 (73,5)	86/114 (75,4)

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

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
Zyklus 2, Tag 15	100/160 (62,5)	71/112 (63,4)
Zyklus 3, Tag 1	99/152 (65,1)	68/107 (63,6)
Zyklus 3, Tag 15	77/147 (52,4)	54/104 (51,9)
Zyklus 4, Tag 1	85/145 (58,6)	62/103 (60,2)
Zyklus 5, Tag 1	69/140 (49,3)	54/98 (55,1)
Zyklus 6, Tag 1	72/136 (52,9)	53/95 (55,8)
Zyklus 7, Tag 1	67/130 (51,5)	52/90 (57,8)
Zyklus 8, Tag 1	68/125 (54,4)	53/89 (59,6)
Zyklus 9, Tag 1	65/119 (54,6)	50/85 (58,8)
Zyklus 10, Tag 1	55/117 (47,0)	43/83 (51,8)
Zyklus 11, Tag 1	50/112 (44,6)	41/81 (50,6)
Zyklus 12, Tag 1	54/106 (50,9)	43/76 (56,6)
Zyklus 13, Tag 1	2/105 (1,9)	2/75 (2,7)
Zyklus 14, Tag 1	1/100 (1,0)	1/73 (1,4)
Zyklus 15, Tag 1	41/96 (42,7)	34/70 (48,6)
Zyklus 16, Tag 1	1/90 (1,1)	1/65 (1,5)
Zyklus 18, Tag 1	20/51 (39,2)	18/39 (46,2)
Zyklus 21, Tag 1	5/10 (50,0)	5/10 (50,0)
Zyklus 24, Tag 1	2/3 (66,7)	2/3 (66,7)
EoT	56/170 (32,9)	34/116 (29,3)
Follow-up	21/170 (12,4)	14/116 (12,1)
Finanzielle Schwierigkeiten		
Baseline	168/170 (98,8)	114/116 (98,3)
Zyklus 1, Tag 15	136/169 (80,5)	94/116 (81,0)
Zyklus 2, Tag 1	122/166 (73,5)	86/114 (75,4)
Zyklus 2, Tag 15	100/160 (62,5)	71/112 (63,4)
Zyklus 3, Tag 1	99/152 (65,1)	68/107 (63,6)
Zyklus 3, Tag 15	77/147 (52,4)	54/104 (51,9)
Zyklus 4, Tag 1	85/145 (58,6)	62/103 (60,2)
Zyklus 5, Tag 1	69/140 (49,3)	54/98 (55,1)
Zyklus 6, Tag 1	72/136 (52,9)	53/95 (55,8)
Zyklus 7, Tag 1	67/130 (51,5)	52/90 (57,8)
Zyklus 8, Tag 1	68/125 (54,4)	53/89 (59,6)
Zyklus 9, Tag 1	65/119 (54,6)	50/85 (58,8)

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
Zyklus 10, Tag 1	55/117 (47,0)	43/83 (51,8)
Zyklus 11, Tag 1	50/112 (44,6)	41/81 (50,6)
Zyklus 12, Tag 1	54/106 (50,9)	43/76 (56,6)
Zyklus 13, Tag 1	2/105 (1,9)	2/75 (2,7)
Zyklus 14, Tag 1	1/100 (1,0)	1/73 (1,4)
Zyklus 15, Tag 1	41/96 (42,7)	34/70 (48,6)
Zyklus 16, Tag 1	1/90 (1,1)	1/65 (1,5)
Zyklus 18, Tag 1	20/51 (39,2)	18/39 (46,2)
Zyklus 21, Tag 1	5/10 (50,0)	5/10 (50,0)
Zyklus 24, Tag 1	2/3 (66,7)	2/3 (66,7)
EoT	56/170 (32,9)	34/116 (29,3)
Follow-up	21/170 (12,4)	14/116 (12,1)
Quelle: (108) Datenschnitt: 14.03.2023 a: Anzahl der erwartbaren Patient:innen im PRO-Analysis-Set. EORTC QLQ-C30: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30</i> ; EoT: <i>End of Treatment</i> ; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Rücklauf; PRO: Patientenberichteter Endpunkt (<i>Patient Reported Outcome</i>)		

Maßgebliche Analysen

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und -items; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 169)	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 115)
Fatigue		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	130 (76,9)	91 (79,1)
Zensierte Patient:innen, n (%)	39 (23,1)	24 (20,9)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	0,95 [0,76; 1,02]	0,95 [0,69; 1,02]
Übelkeit/ Erbrechen		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	95 (56,2)	62 (53,9)
Zensierte Patient:innen, n (%)	74 (43,8)	53 (46,1)

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N^a = 169)	Elranatamab Kohorte A (N^a = 115)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	1,94 [1,45; 2,86]	1,94 [1,41; 4,67]
Schmerzen		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	104 (61,5)	73 (63,5)
Zensierte Patient:innen, n (%)	65 (38,5)	42 (36,5)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	1,58 [1,18; 2,27]	1,54 [0,99; 2,27]
Dyspnoe		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	87 (51,5)	54 (47,0)
Zensierte Patient:innen, n (%)	82 (48,5)	61 (53,0)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	3,84 [2,66; 4,76]	4,67 [2,37; 13,01]
Schlaflosigkeit		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	81 (47,9)	59 (51,3)
Zensierte Patient:innen, n (%)	88 (52,1)	56 (48,7)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	5,82 [1,97; 13,54]	4,73 [1,45; 13,54]
Appetitlosigkeit		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	119 (70,4)	81 (70,4)
Zensierte Patient:innen, n (%)	50 (29,6)	34 (29,6)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	1,25 [0,95; 1,48]	1,02 [0,95; 1,48]
Obstipation		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	80 (47,3)	59 (51,3)
Zensierte Patient:innen, n (%)	89 (52,7)	56 (48,7)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	5,59 [2,79; 9,23]	4,63 [2,33; 7,59]
Diarrhoe		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	89 (52,7)	64 (55,7)
Zensierte Patient:innen, n (%)	80 (47,3)	51 (44,3)

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 169)	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 115)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	3,71 [2,30; 6,54]	4,01 [1,87; 6,54]
Finanzielle Schwierigkeiten		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	50 (29,6)	38 (33,0)
Zensierte Patient:innen, n (%)	119 (70,4)	77 (67,0)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [6,41; NA]
Quelle: (108) Datenschnitt: 14.03.2023 a: Anzahl der Patient:innen im PRO-Analysis-Set. EORTC QLQ-C30: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; NA: Nicht erreicht (<i>Not Applicable</i>); PRO: Patientenberichteter Endpunkt (<i>Patient Reported Outcome</i>)		

Kohorte A

Bis zum Datenschnitt zeigte sich bei 79 % der Patient:innen der Kohorte A eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Skala Fatigue. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 0,95 [0,69; 1,02] Monate geschätzt. Eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Skala Übelkeit/ Erbrechen zeigte sich bei 54 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 1,94 [1,41; 4,67] Monate geschätzt. Bei 64 % der Patient:innen der Kohorte A zeigte sich eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Skala Schmerzen. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 1,54 [1,99; 2,27] Monate geschätzt. Eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Skala Dyspnoe zeigte sich bei 47 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 1,54 [1,99; 2,27] Monate geschätzt. Bei 51 % der Patient:innen der Kohorte A zeigte sich eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Skala Schlaflosigkeit. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 4,73 [1,45; 13,54] Monate geschätzt. Bei 70 % der Patient:innen der Kohorte A eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Skala Appetitlosigkeit. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 1,02 [0,95; 1,48] Monate geschätzt. Eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Skala Obstipation zeigte sich bei 51 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 4,63 [2,33; 7,59] Monate geschätzt. Bei 56 % der Patient:innen der Kohorte A zeigte sich eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Skala Diarrhoe. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 4,01 [1,87; 6,54] Monate geschätzt. Eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Skala finanzielle Schwierigkeiten zeigte sich bei 33 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.

Gesamtpopulation

Bis zum Datenschnitt zeigte sich bei 77 % der Patient:innen der Gesamtpopulation eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Skala Fatigue. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 0,95 [0,76; 1,02] Monate geschätzt. Eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Skala Übelkeit/ Erbrechen zeigte sich bei 56 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 1,94 [1,45; 2,86] Monate geschätzt. Bei 62 % der Patient:innen der Gesamtpopulation zeigte sich eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Skala Schmerzen. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 1,58 [1,18; 2,27] Monate geschätzt. Eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Skala Dyspnoe zeigte sich bei 52 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 3,84 [2,66; 4,76] Monate geschätzt. Bei 48 % der Patient:innen der Gesamtpopulation zeigte sich eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Skala Schlaflosigkeit. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 5,82 [1,97; 13,54] Monate geschätzt. Bei 70 % der Patient:innen der Gesamtpopulation eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Skala Appetitlosigkeit. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 1,25 [0,95; 1,48] Monate geschätzt. Eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Skala Obstipation zeigte sich bei 47 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 5,59 [2,79; 9,23] Monate geschätzt. Bei 53 % der Patient:innen der Gesamtpopulation zeigte sich eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Skala Diarrhoe. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 3,71 [2,30; 6,54] Monate geschätzt. Eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Skala finanzielle Schwierigkeiten zeigte sich bei 27 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.

Supportive Analysen

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und -items; supportive MMRM-Analyse) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
Fatigue		
<i>Baseline</i>		
Patient:innen mit Erhebung	168	114
MW (SD)	36,640 (22,6362)	37,329 (23,4716)
Mittlere Veränderung zu <i>Baseline</i>		
Patient:innen in der Analyse	169	115
LS-MW (SE)	5,313 (1,3094)	6,067 (1,6281)
Übelkeit/ Erbrechen		
<i>Baseline</i>		
Patient:innen mit Erhebung	168	114
MW (SD)	5,556 (11,9138)	4,678 (10,0414)

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
Mittlere Veränderung zu <i>Baseline</i> Patient:innen in der Analyse LS-MW (SE)	169 2,850 (0,6819)	115 3,295 (0,8508)
Schmerzen		
<i>Baseline</i> Patient:innen mit Erhebung MW (SD)	168 34,623 (28,4319)	114 32,749 (27,2403)
Mittlere Veränderung zu <i>Baseline</i> Patient:innen in der Analyse LS-MW (SE)	169 -3,087 (1,4841)	115 -2,163 (1,8670)
Dyspnoe		
<i>Baseline</i> Patient:innen mit Erhebung MW (SD)	168 21,825 (24,7376)	114 22,807 (24,8163)
Mittlere Veränderung zu <i>Baseline</i> Patient:innen in der Analyse LS-MW (SE)	169 -0,384 (1,3847)	115 -1,836 (1,6695)
Schlaflosigkeit		
<i>Baseline</i> Patient:innen mit Erhebung MW (SD)	168 30,556 (27,8807)	114 29,825 (27,4689)
Mittlere Veränderung zu <i>Baseline</i> Patient:innen in der Analyse LS-MW (SE)	169 -3,680 (1,4584)	115 -3,439 (1,7577)
Appetitlosigkeit		
<i>Baseline</i> Patient:innen mit Erhebung MW (SD)	168 18,651 (26,9798)	114 18,129 (27,0257)
Mittlere Veränderung zu <i>Baseline</i> Patient:innen in der Analyse LS-MW (SE)	169 7,332 (1,7643)	115 6,284 (2,1300)
Obstipation		
<i>Baseline</i> Patient:innen mit Erhebung MW (SD)	168 13,294 (23,3974)	114 11,988 (21,7825)

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
Mittlere Veränderung zu <i>Baseline</i> Patient:innen in der Analyse LS-MW (SE)	169 1,436 (1,1785)	115 0,947 (1,4504)
Diarrhoe		
<i>Baseline</i> Patient:innen mit Erhebung MW (SD)	168 15,079 (24,4186)	114 14,327 (23,8684)
Mittlere Veränderung zu <i>Baseline</i> Patient:innen in der Analyse LS-MW (SE)	169 0,986 (1,3820)	115 2,169 (1,6576)
Finanzielle Schwierigkeiten		
<i>Baseline</i> Patient:innen mit Erhebung MW (SD)	168 16,071 (24,1897)	114 14,912 (22,2138)
Mittlere Veränderung zu <i>Baseline</i> Patient:innen in der Analyse LS-MW (SE)	169 1,570 (1,3102)	115 3,969 (1,5854)
Quelle: (108) Datenschnitt: 14.03.2023 EORTC QLQ-C30: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30</i> ; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i> ; MW: Mittelwert; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>)		

Kohorte A

In der Skala Fatigue betrug der MW (SD) zu *Baseline* in Kohorte A 37,329 (23,4716) Punkte. Zum Datenschnitt wurde die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) auf 6,067 (1,6281) Punkte geschätzt. In der Skala Übelkeit/ Erbrechen betrug der MW (SD) zu *Baseline* in Kohorte A 4,678 (10,0414) Punkte. Die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) wurde auf 3,295 (0,8508) Punkte geschätzt. In der Skala Schmerzen betrug der MW (SD) zu *Baseline* in Kohorte A 32,749 (27,2403) Punkte. Die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) wurde auf -2,163 (1,8670) Punkte geschätzt. In der Skala Dyspnoe betrug der MW (SD) zu *Baseline* in Kohorte A 22,807 (24,8163) Punkte. Die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) wurde auf -1,836 (1,6695) Punkte geschätzt. In der Skala Schlaflosigkeit betrug der MW (SD) zu *Baseline* in Kohorte A 29,825 (27,4689) Punkte. Die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) wurde auf -3,439 (1,7577) Punkte geschätzt. In der Skala Appetitlosigkeit betrug der MW (SD) zu *Baseline* in Kohorte A 18,129 (27,0257) Punkte. Die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) wurde auf 6,284 (2,1300) Punkte geschätzt. In der Skala Obstipation betrug der MW (SD) zu *Baseline* in Kohorte A 11,988

(21,7825) Punkte. Die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) wurde auf 0,947 (1,4504) Punkte geschätzt. In der Skala Diarrhoe betrug der MW (SD) zu *Baseline* in Kohorte A 14,327 (23,8684) Punkte. Die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) wurde auf 2,169 (1,6576) Punkte geschätzt. In der Skala finanzielle Schwierigkeiten betrug der MW (SD) zu *Baseline* in Kohorte A 14,912 (22,2138) Punkte. Die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) wurde auf 3,969 (1,5854) Punkte geschätzt.

Gesamtpopulation

In der Skala Fatigue betrug der MW (SD) zu *Baseline* in der Gesamtpopulation 36,640 (22,6362) Punkte. Zum Datenschnitt wurde die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) auf 5,313 (1,3064) Punkte geschätzt. In der Skala Übelkeit/ Erbrechen betrug der MW (SD) zu *Baseline* in der Gesamtpopulation 5,556 (11,9138) Punkte. Die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) wurde auf 2,850 (0,6819) Punkte geschätzt. In der Skala Schmerzen betrug der MW (SD) zu *Baseline* in der Gesamtpopulation 34,623 (28,4319) Punkte. Die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) wurde auf -3,087 (1,4841) Punkte geschätzt. In der Skala Dyspnoe betrug der MW (SD) zu *Baseline* in der Gesamtpopulation 21,825 (24,7376) Punkte. Die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) wurde auf -0,384 (1,3847) Punkte geschätzt. In der Skala Schlaflosigkeit betrug der MW (SD) zu *Baseline* in der Gesamtpopulation 30,556 (27,8807) Punkte. Die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) wurde auf -3,680 (1,4584) Punkte geschätzt. In der Skala Appetitlosigkeit betrug der MW (SD) zu *Baseline* in der Gesamtpopulation 18,651 (26,9798) Punkte. Die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) wurde auf 7,332 (1,7643) Punkte geschätzt. In der Skala Obstipation betrug der MW (SD) zu *Baseline* in der Gesamtpopulation 13,294 (23,3974) Punkte. Die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) wurde auf 1,436 (1,1785) Punkte geschätzt. In der Skala Diarrhoe betrug der MW (SD) zu *Baseline* in der Gesamtpopulation 15,079 (24,4186) Punkte. Die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) wurde auf 0,986 (1,3820) Punkte geschätzt. In der Skala finanzielle Schwierigkeiten betrug der MW (SD) zu *Baseline* in der Gesamtpopulation 16,071 (24,1897) Punkte. Die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) wurde auf 1,570 (1,3102) Punkte geschätzt.

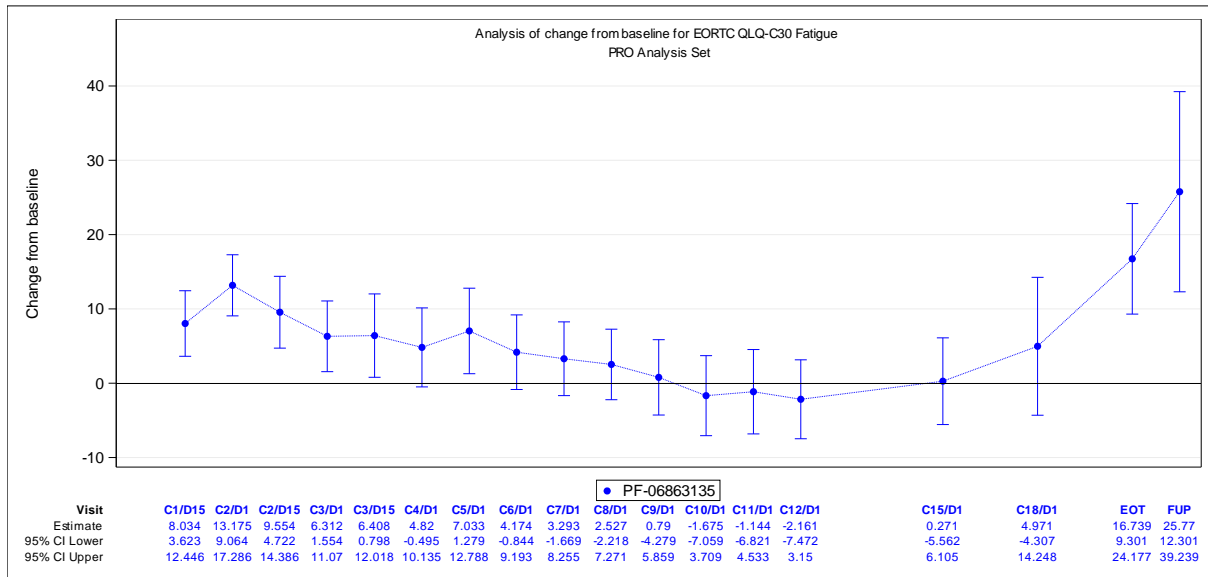


Abbildung 4-5: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Fatigue des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

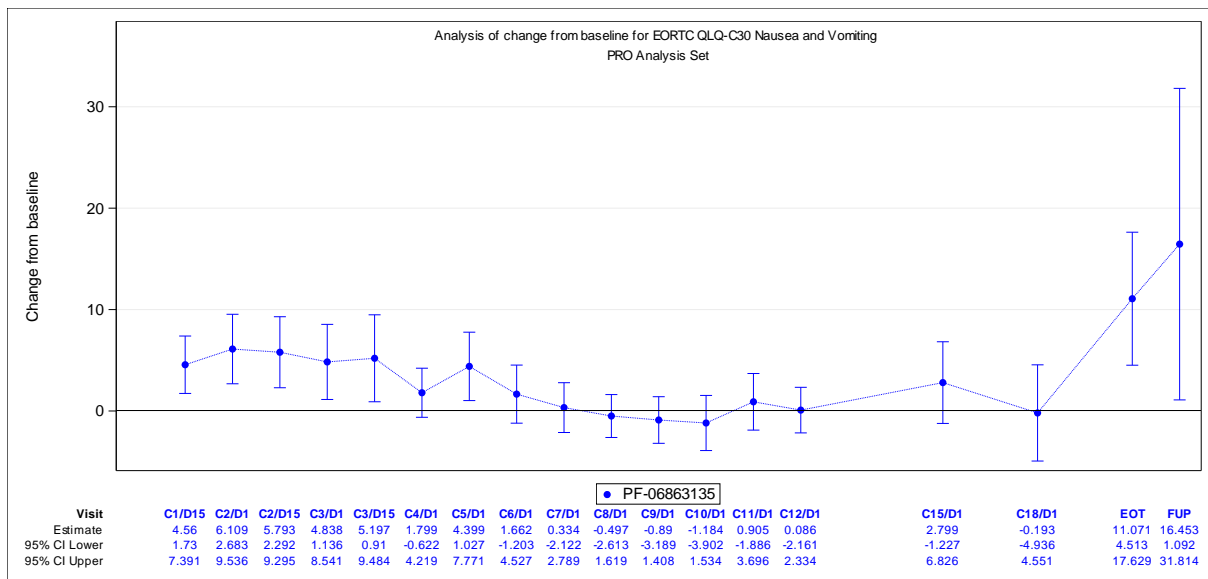


Abbildung 4-6: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Übelkeit/ Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

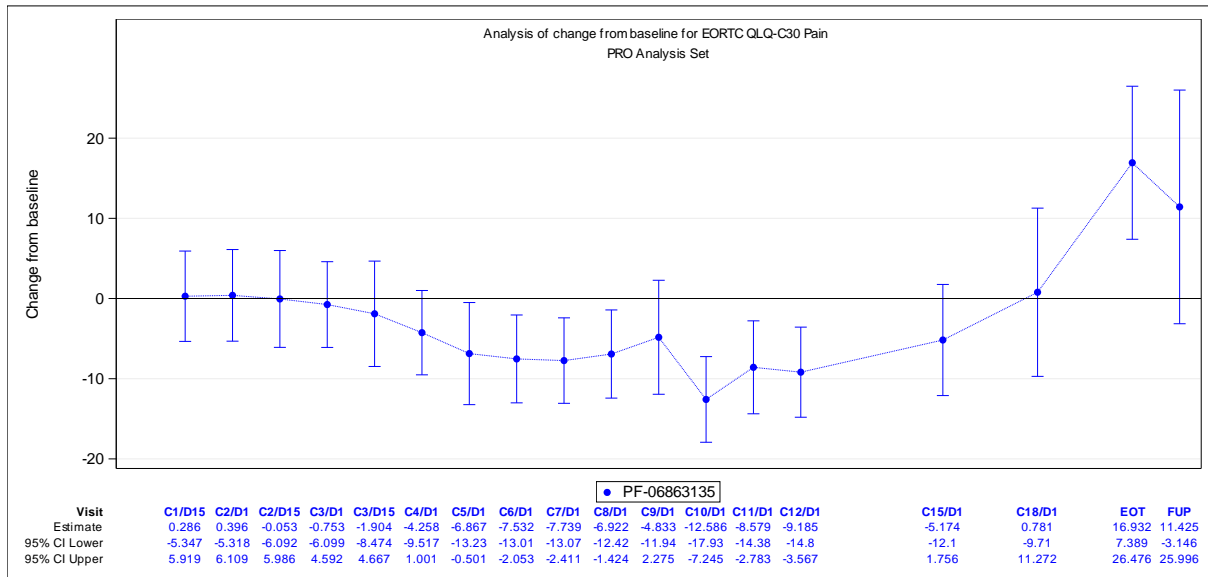


Abbildung 4-7: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

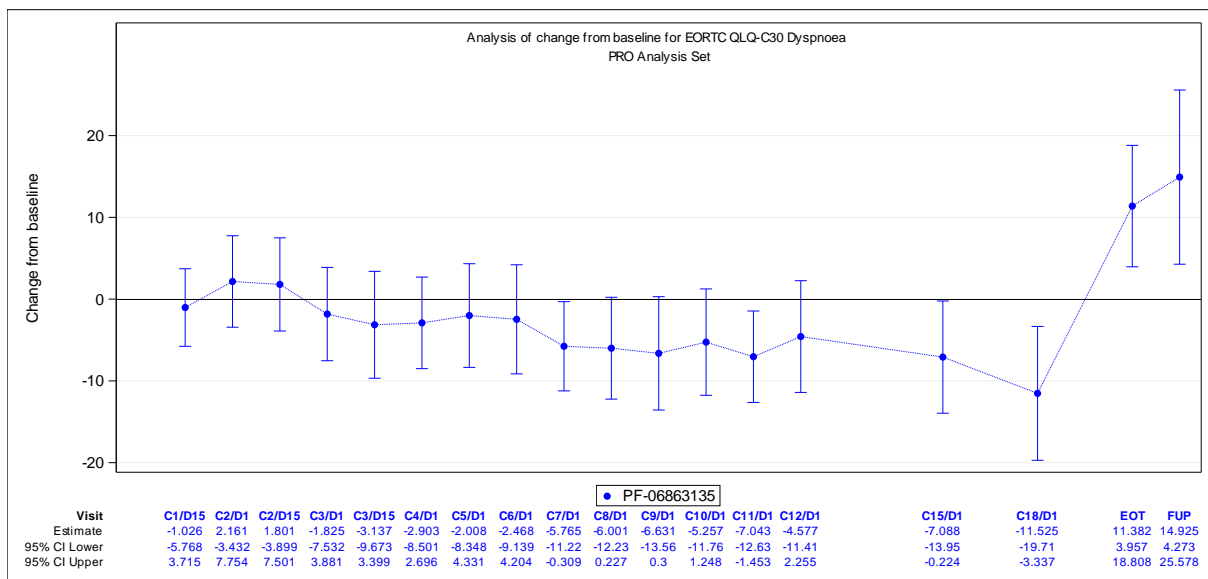


Abbildung 4-8: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

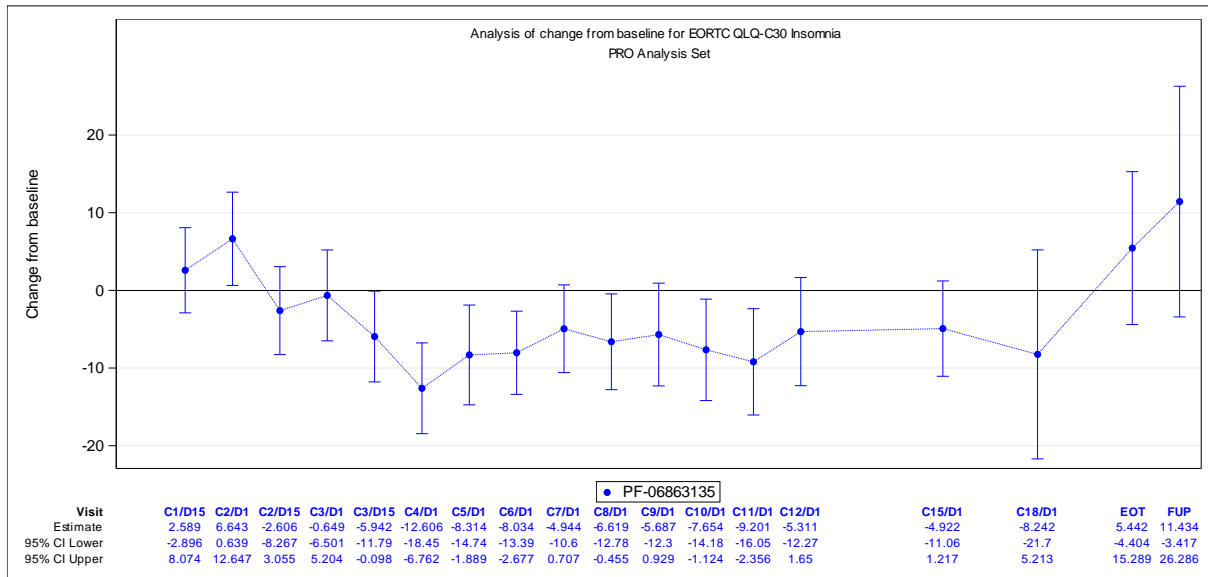


Abbildung 4-9: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

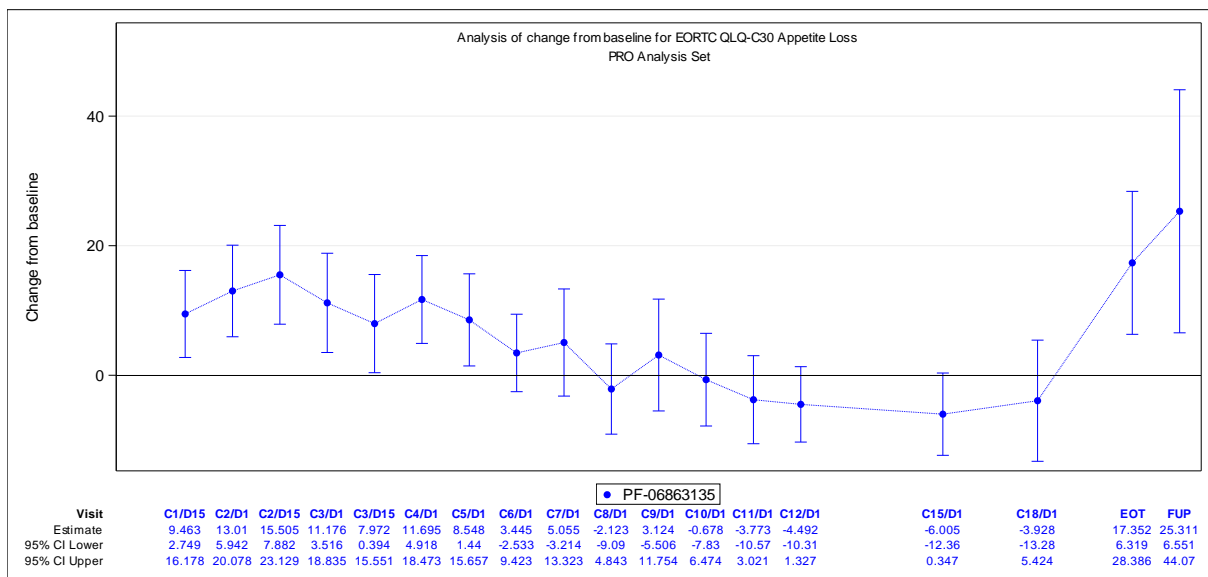


Abbildung 4-10: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

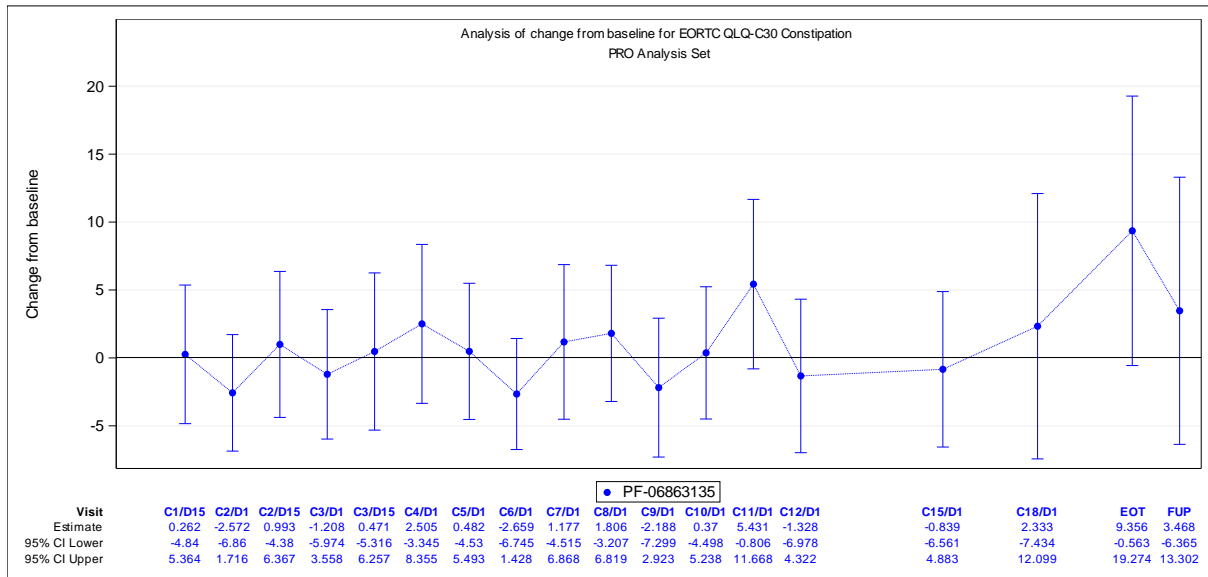


Abbildung 4-11: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Obstipation des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

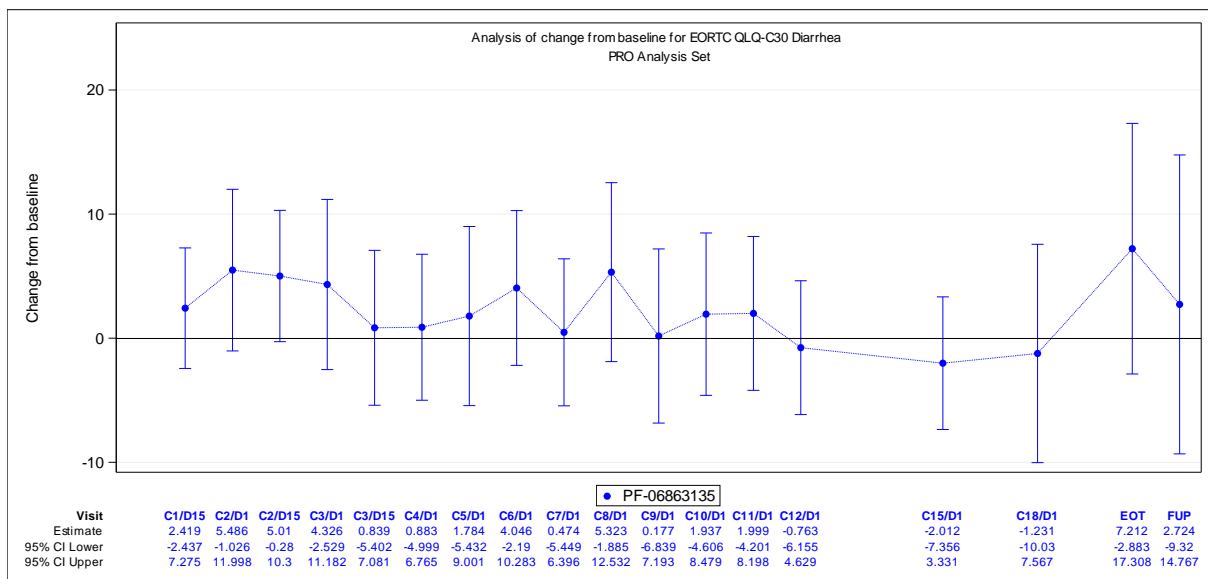


Abbildung 4-12: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

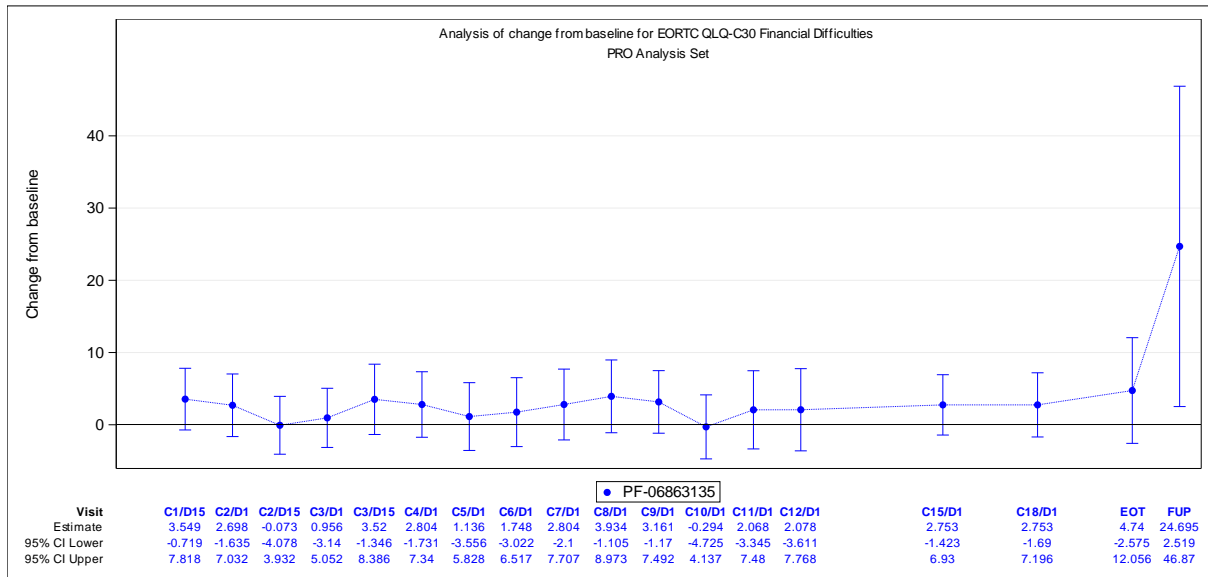


Abbildung 4-13: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

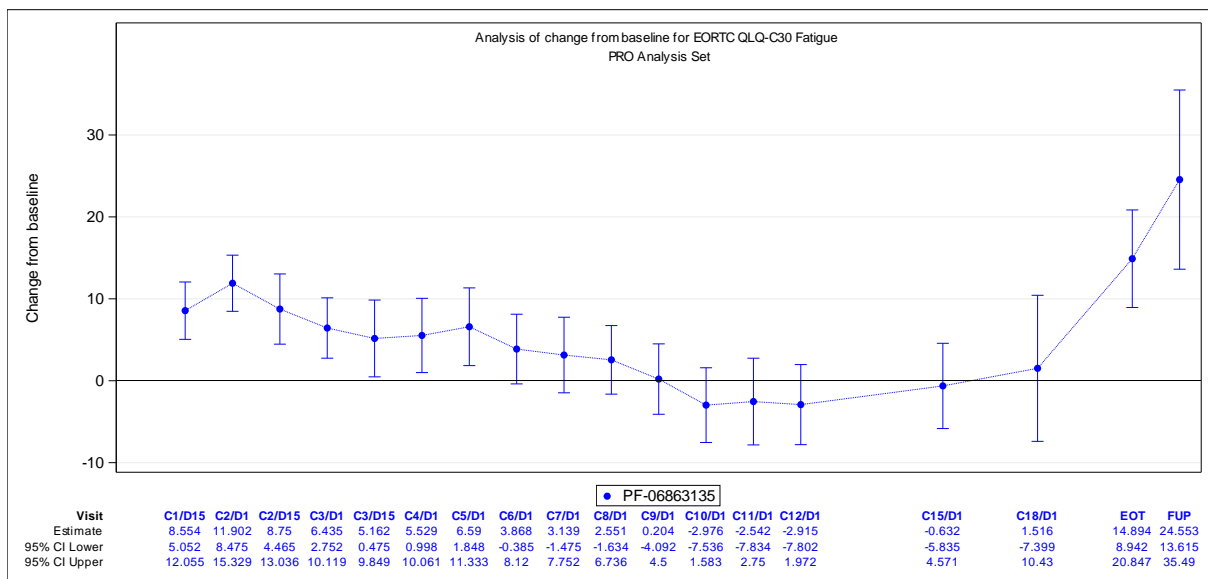


Abbildung 4-14: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Fatigue des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

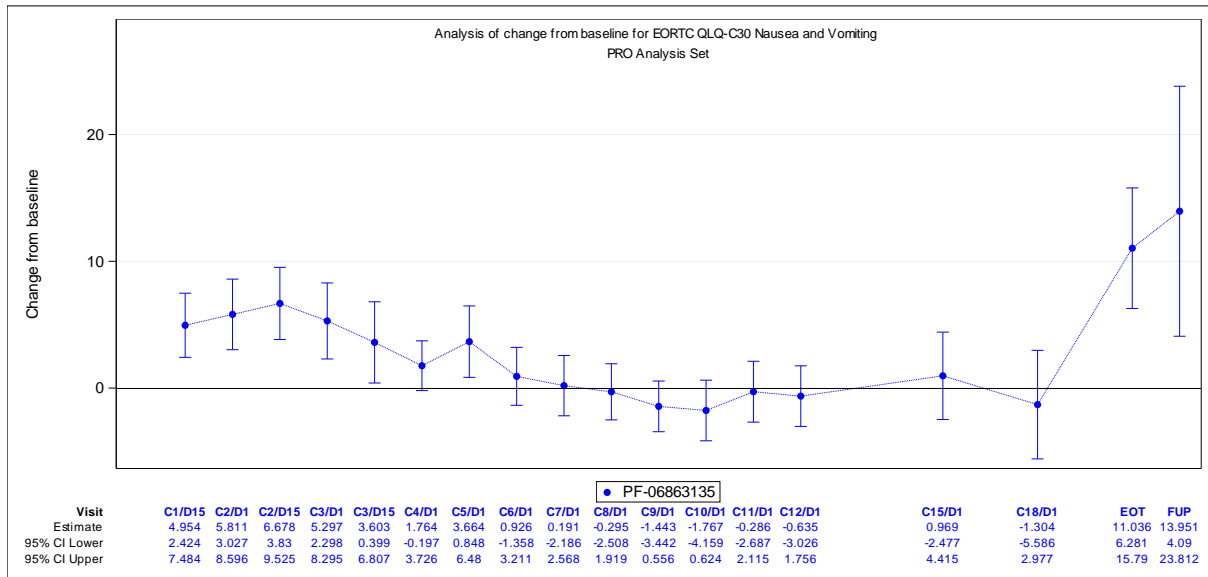


Abbildung 4-15: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Übelkeit/ Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

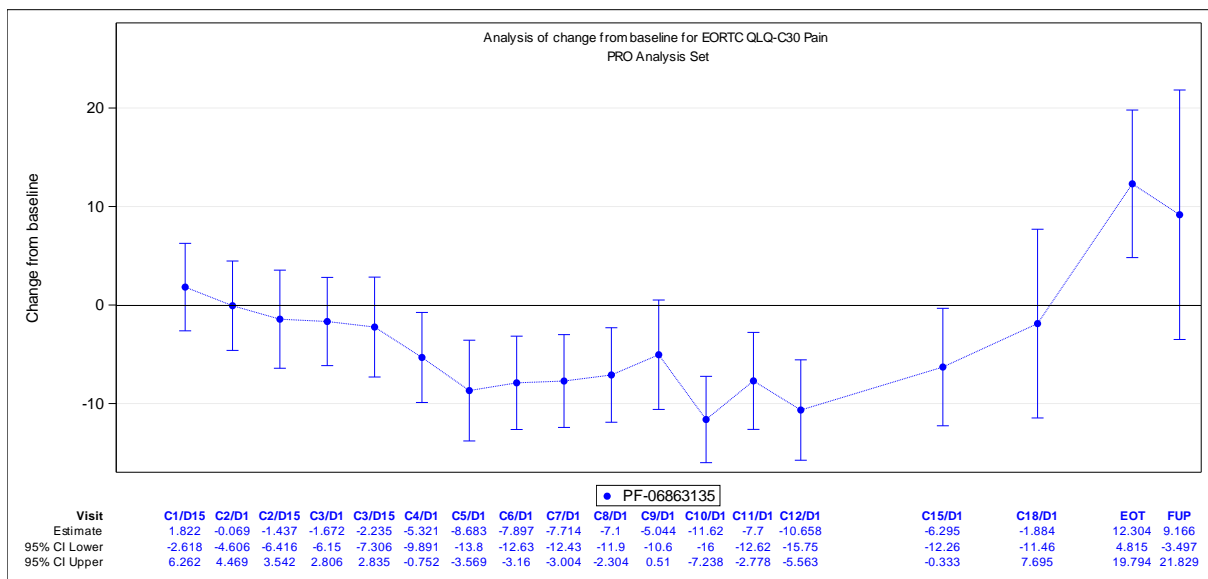


Abbildung 4-16: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

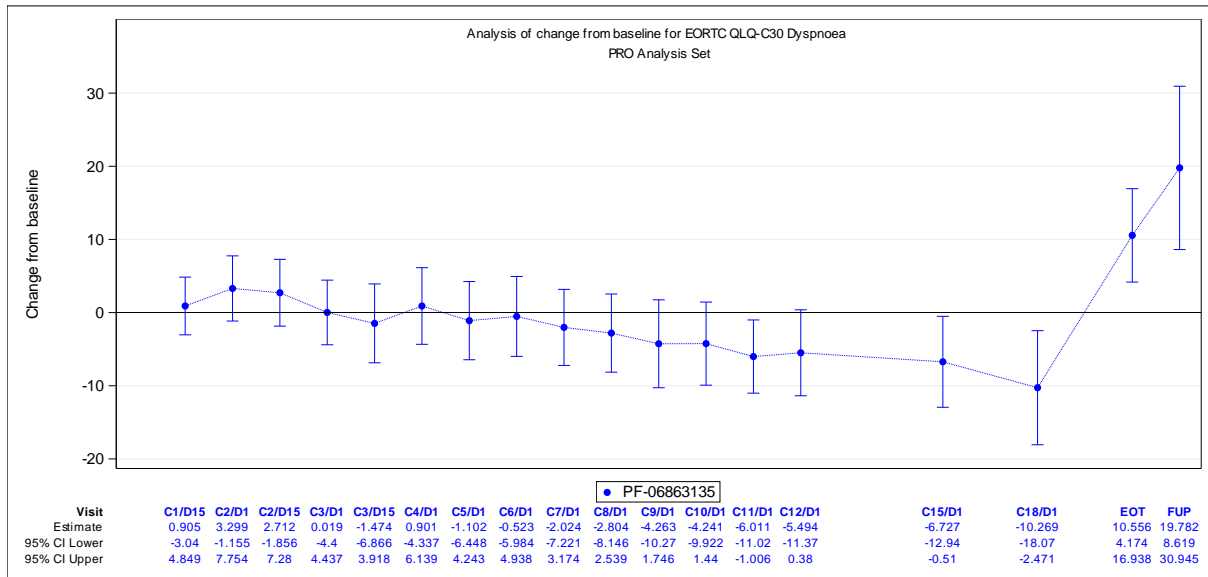


Abbildung 4-17: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

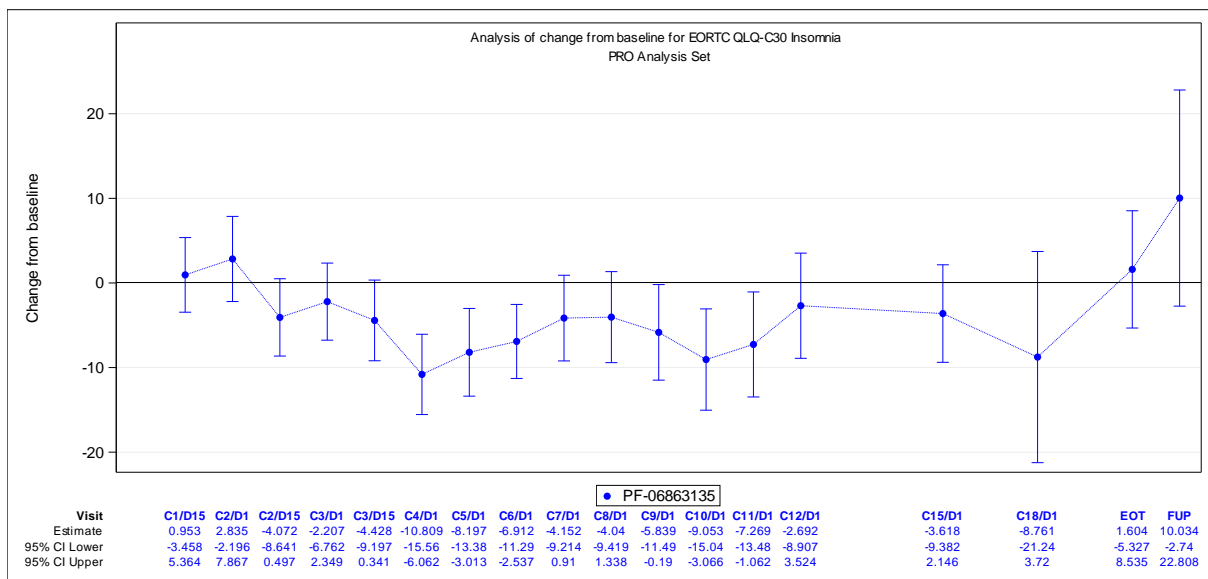


Abbildung 4-18: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

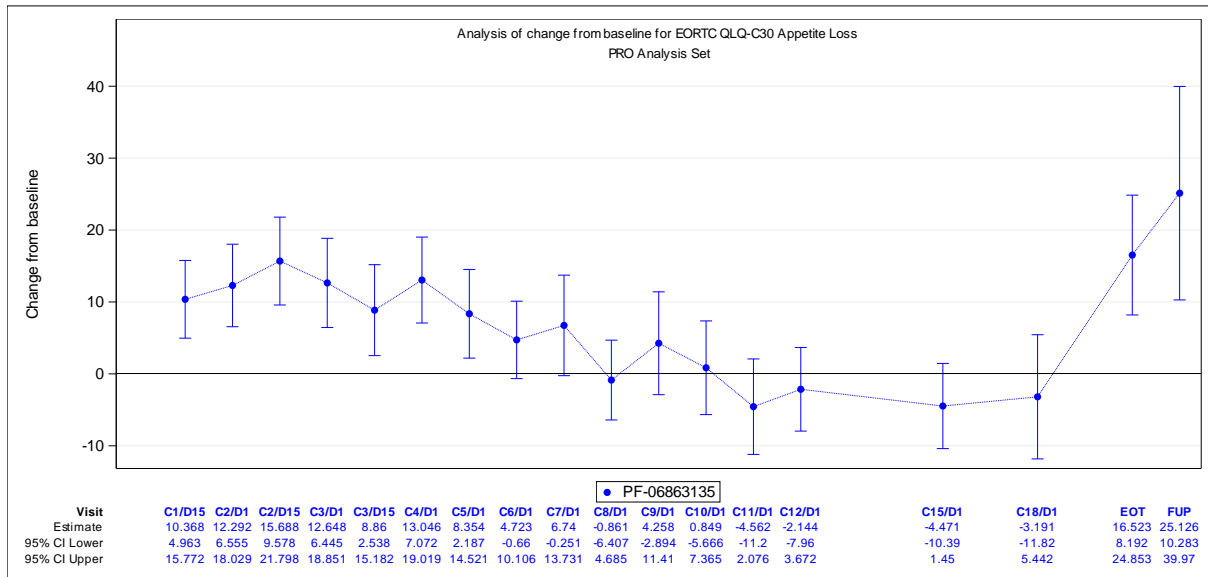


Abbildung 4-19: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

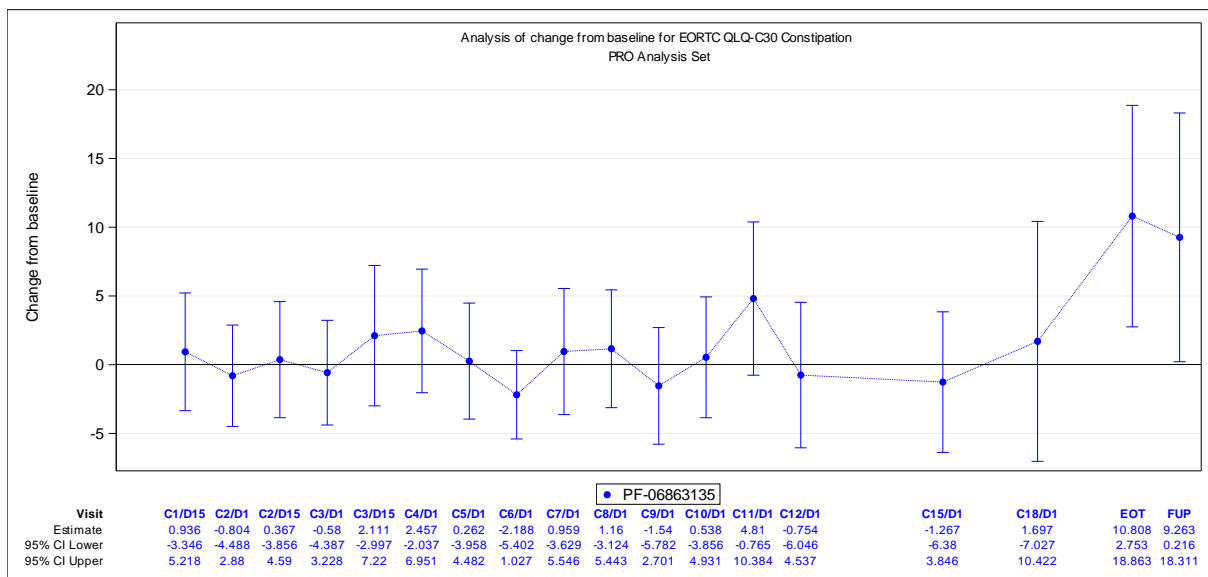


Abbildung 4-20: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Obstipation des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

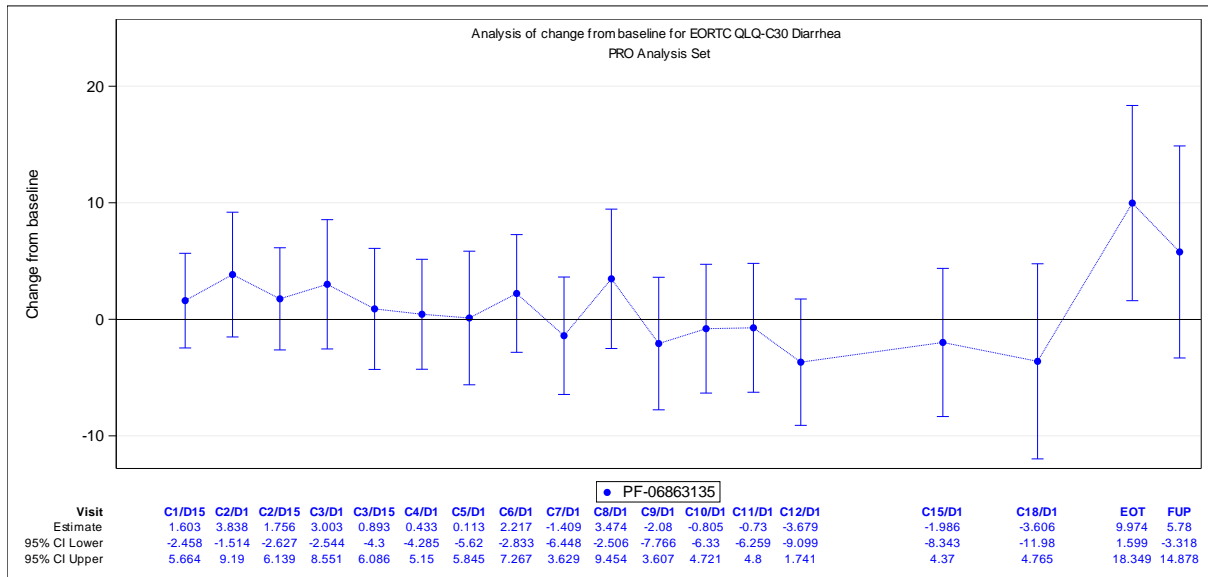


Abbildung 4-21: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

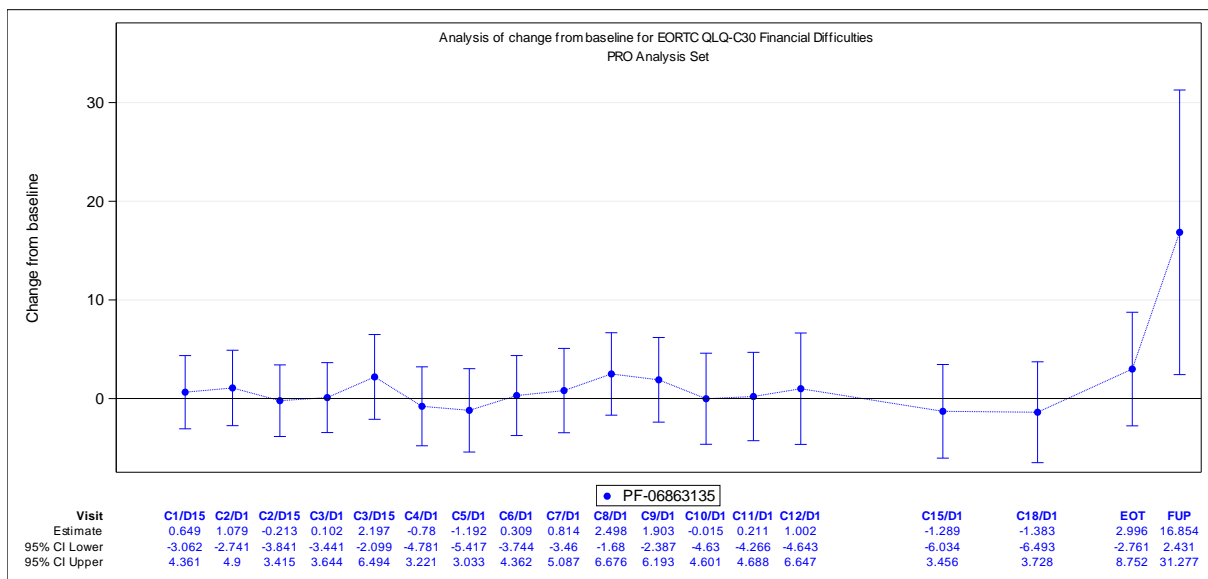


Abbildung 4-22: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

Kohorte A

Anhand der Verlaufskurven der mittleren Veränderung zu *Baseline* zeigte sich, dass die Patient:innen der Kohorte A zu den frühen Erhebungszeitpunkten Verschlechterungen in den

Skalen Fatigue, Übelkeit/ Erbrechen, Dyspnoe, Appetitlosigkeit und Diarrhoe berichteten, die im Verlauf der Behandlung aber nicht dauerhaft waren. Gemäß der Verlaufskurven der mittleren Veränderung zu *Baseline*, wurden in den Skalen Schmerzen und Schlaflosigkeit bereits nach Behandlungsbeginn Verbesserungen berichtet. Die Verlaufskurven der mittleren Veränderung zu *Baseline* in den Skalen Obstipation und finanzielle Schwierigkeiten zeigten keine anhaltenden Änderungen in der Symptomatik.

Gesamtpopulation

Anhand der Verlaufskurven der mittleren Veränderung zu *Baseline* zeigte sich, dass die Patient:innen der Gesamtpopulation zu den frühen Erhebungszeitpunkten Verschlechterungen in den Skalen Fatigue, Übelkeit/ Erbrechen, Dyspnoe, Appetitlosigkeit und Diarrhoe berichteten, die im Verlauf der Behandlung aber nicht dauerhaft waren. Gemäß der Verlaufskurven der mittleren Veränderung zu *Baseline* wurden in den Skalen Schmerzen und Schlaflosigkeit bereits nach Behandlungsbeginn Verbesserungen berichtet. Die Verlaufskurven der mittleren Veränderung zu *Baseline* in den Skalen Obstipation und finanzielle Schwierigkeiten zeigten keine anhaltenden Änderungen in der Symptomatik.

4.3.2.3.3.2.5 Patientenberichtete Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-MY20 (Symptomskalen) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung von EORTC QLQ-MY20 (Symptomskalen) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MagnetisMM-3	<p><u>Definition:</u> Der EORTC QLQ-MY20 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der krankheitsspezifischen Symptomatik und Lebensqualität von Patient:innen mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten. Der Fragebogen umfasst insgesamt 20 Fragen, wovon 16 Fragen zu den Symptomskalen Krankheitssymptome und Nebenwirkungen zusammengefasst werden, die der Nutzendimension Morbidität zuzuordnen sind. Höhere Werte in den Symptomskalen repräsentieren einen höheren Schweregrad der Symptome.</p> <p><u>Datenerhebung:</u> Der Fragebogen wurde von den Patient:innen selbst zur <i>Baseline</i>-Visite, an Tag 15 des 1., 2. und 3. Behandlungszyklus, ab dem 2. Behandlungszyklus an Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus vor der Behandlung sowie zur Abschluss- und <i>Follow-up</i>-Visite ausgefüllt. Nach einem Jahr wurde der Fragebogen an Tag 1 jedes 3. Behandlungszyklus ausgefüllt.</p> <p><u>Datenanalyse:</u> Der relevante Datenschnitt für die Analysen zum EORTC QLQ-MY20 war der 14.03.2023.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><i>Maßgebliche Analysen anhand der PRO-Population:</i></p> <p>Für die Symptomskalen wurde jeweils die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte gegenüber <i>Baseline</i> betrachtet.</p> <p>Die Analysen erfolgten deskriptiv im <i>PRO-Analysis-Set</i>, das alle Patient:innen umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhalten haben und für die eine <i>Baseline</i>- und mindestens eine <i>Post-Baseline</i>-PRO-Bewertung vorliegt. Es wurden die Ergebnisse für die Gesamtpopulation sowie für Kohorte A berichtet.</p> <p>Dargestellt wurden die Anzahl der Patient:innen unter Risiko, die Anzahl und der Anteil der Patient:innen mit Ereignis (erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte gegenüber <i>Baseline</i>), die Anzahl und der Anteil der zensierten Patient:innen sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode und das zugehörige 95 %-KI anhand der Brookmeyer und Crowley-Methode berechnet.</p> <p>Zusätzlich wurden Kaplan-Meier-Kurven inklusive Angabe der Patientenzahl, die zu den ausgewählten Studienzeitpunkten unter Risiko standen, erstellt und in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Zensierungsgründe:</p> <p>Patient:innen, bei denen bis zum Zeitpunkt der Analyse kein Ereignis (erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte gegenüber <i>Baseline</i>) eintrat, wurden zum Zeitpunkt der letzten PRO-Bewertung zensiert.</p> <p><i>Supportive Analyse anhand der PRO-Population:</i></p> <p>Folgende Analyse wurde supportiv durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mittlere Veränderung zu <i>Baseline</i> anhand einer MMRM-Analyse <p>Dargestellt wurden die Anzahl der analysierten Patient:innen, MW mit SD zu <i>Baseline</i> und die mittlere Veränderung anhand des LS-MW mit SE zu jeder Visite.</p> <p>Das MMRM mit unstrukturierter Kovarianz-Matrix beinhaltete die festen Effekte Alter (< 65 vs. ≥ 65), Geschlecht (männlich vs. weiblich), ECOG <i>Performance Status</i> (0 vs. ≥ 1), EMD (ja vs. nein), hohes zytogenetisches Risiko (ja vs. nein), vorherige BCMA-Behandlung (ja vs. nein) und Zeit (Visite) sowie den entsprechenden <i>Baseline</i>-Wert als Kovariable.</p> <p>Zusätzlich wurden die Verlaufsbeobachtungen grafisch dargestellt.</p>
	<p>BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (<i>B-Cell Maturation Antigen</i>); ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; EMD: Extramedulläre Erkrankung (<i>Extramedullary Disease</i>); KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: Gemischte Modelle mit wiederholten Messungen (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>); MW: Mittelwert; PRO: Patientenberichteter Endpunkt (<i>Patient Reported Outcome</i>); EORTC QLQ-MY20: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma Module 20</i>; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>)</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-MY20 (Symptomskalen) in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MagnetisMM-3	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
<p>a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.</p> <p>EORTC QLQ-C30: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30</i>; ITT: <i>Intention to Treat</i></p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie MagnetisMM-3 um eine einarmige Studie handelt, wurde entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-75: Rücklaufquoten für EORTC QLQ-MY20 (Symptomskalen) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
Krankheitssymptome		
<i>Baseline</i>	168/170 (98,8)	114/116 (98,3)
Zyklus 1, Tag 15	130/169 (76,9)	90/116 (77,6)
Zyklus 2, Tag 1	121/166 (72,9)	85/114 (74,6)
Zyklus 2, Tag 15	98/160 (61,3)	70/112 (62,5)
Zyklus 3, Tag 1	97/152 (63,8)	67/107 (62,6)
Zyklus 3, Tag 15	78/147 (53,1)	55/104 (52,9)
Zyklus 4, Tag 1	85/145 (58,6)	62/103 (60,2)
Zyklus 5, Tag 1	70/140 (50,0)	55/98 (56,1)
Zyklus 6, Tag 1	72/136 (52,9)	54/95 (56,8)

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

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
Zyklus 7, Tag 1	67/130 (51,5)	53/90 (58,9)
Zyklus 8, Tag 1	68/125 (54,4)	53/89 (59,6)
Zyklus 9, Tag 1	65/119 (54,6)	50/85 (58,8)
Zyklus 10, Tag 1	54/117 (46,2)	42/83 (50,6)
Zyklus 11, Tag 1	51/112 (45,5)	42/81 (51,9)
Zyklus 12, Tag 1	55/106 (51,9)	44/76 (57,9)
Zyklus 13, Tag 1	2/105 (1,9)	2/75 (2,7)
Zyklus 14, Tag 1	2/100 (2,0)	2/73 (2,7)
Zyklus 15, Tag 1	41/96 (42,7)	34/70 (48,6)
Zyklus 16, Tag 1	2/90 (2,2)	2/65 (3,1)
Zyklus 18, Tag 1	20/51 (39,2)	18/39 (46,2)
Zyklus 21, Tag 1	5/10 (50,0)	5/10 (50,0)
Zyklus 24, Tag 1	2/3 (66,7)	2/3 (66,7)
EoT	56/170 (32,9)	34/116 (29,3)
<i>Follow-up</i>	21/170 (12,4)	14/116 (12,1)
Nebenwirkungen der Behandlung		
<i>Baseline</i>	168/170 (98,8)	114/116 (98,3)
Zyklus 1, Tag 15	130/169 (76,9)	90/116 (77,6)
Zyklus 2, Tag 1	121/166 (72,9)	85/114 (74,6)
Zyklus 2, Tag 15	98/160 (61,3)	70/112 (62,5)
Zyklus 3, Tag 1	97/152 (63,8)	67/107 (62,6)
Zyklus 3, Tag 15	78/147 (53,1)	55/104 (52,9)
Zyklus 4, Tag 1	85/145 (58,6)	62/103 (60,2)
Zyklus 5, Tag 1	70/140 (50,0)	55/98 (56,1)
Zyklus 6, Tag 1	72/136 (52,9)	54/95 (56,8)
Zyklus 7, Tag 1	67/130 (51,5)	53/90 (58,9)
Zyklus 8, Tag 1	68/125 (54,4)	53/89 (59,6)
Zyklus 9, Tag 1	65/119 (54,6)	50/85 (58,8)
Zyklus 10, Tag 1	54/117 (46,2)	42/83 (50,6)
Zyklus 11, Tag 1	51/112 (45,5)	42/81 (51,9)
Zyklus 12, Tag 1	55/106 (51,9)	44/76 (57,9)
Zyklus 13, Tag 1	2/105 (1,9)	2/75 (2,7)
Zyklus 14, Tag 1	2/100 (2,0)	2/73 (2,7)
Zyklus 15, Tag 1	41/96 (42,7)	34/70 (48,6)

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
Zyklus 16, Tag 1	2/90 (2,2)	2/65 (3,1)
Zyklus 18, Tag 1	20/51 (39,2)	18/39 (46,2)
Zyklus 21, Tag 1	5/10 (50,0)	5/10 (50,0)
Zyklus 24, Tag 1	2/3 (66,7)	2/3 (66,7)
EoT	56/170 (32,9)	34/116 (29,3)
Follow-up	21/170 (12,4)	14/116 (12,1)
Quelle: (108) Datenschnitt: 14.03.2023 a: Anzahl der erwartbaren Patient:innen im PRO-Analysis-Set. EORTC QLQ-MY20: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma Module 20</i> ; EoT: <i>End of Treatment</i> ; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Rücklauf; PRO: Patientenberichteter Endpunkt (<i>Patient Reported Outcome</i>)		

Maßgebliche Analysen

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 (Symptomskalen; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 167)	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 115)
Krankheitssymptome		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	55 (32,9)	38 (33,6)
Zensierte Patient:innen, n (%)	112 (67,1)	75 (66,4)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [13,93; NA]	NA [7,43; NA]
Nebenwirkungen der Behandlung		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	56 (33,5)	41 (36,3)
Zensierte Patient:innen, n (%)	111 (66,5)	72 (63,7)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [8,77; NA]	NA [6,97; NA]
Quelle: (108) Datenschnitt: 14.03.2023 a: Anzahl der Patient:innen im PRO-Analysis-Set. EORTC QLQ-MY20: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma Module 20</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der in der Analyse		

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 167)	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 115)
eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; NA: Nicht erreicht (<i>Not Applicable</i>); PRO: Patientenberichteter Endpunkt (<i>Patient-Reported Outcome</i>)		

Kohorte A

Bis zum Datenschnitt zeigte sich bei 36 % der Patient:innen der Kohorte A eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte in der Skala Nebenwirkungen der Behandlung. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht. Eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte in der Skala Krankheitssymptome zeigte sich bei 34 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.

Gesamtpopulation

Bis zum Datenschnitt zeigte sich bei 33 % der Patient:innen der Gesamtpopulation eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte in der Skala Krankheitssymptome. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht. Eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte in der Skala Nebenwirkungen der Behandlung zeigte sich bei 34 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.

Supportive Analysen

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 (Symptomskalen; supportive MMRM-Analyse) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
Krankheitssymptome		
<i>Baseline</i>		
Patient:innen mit Erhebung	168	114
MW (SD)	26,025 (19,5796)	25,487 (18,3263)
Mittlere Veränderung zu <i>Baseline</i>		
Patient:innen in der Analyse	167	113
LS-MW (SE)	-4,315 (0,9493)	-2,769 (1,1361)
Nebenwirkungen der Behandlung		
<i>Baseline</i>		
Patient:innen mit Erhebung	168	114
MW (SD)	18,135 (14,4521)	18,415 (14,9106)

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
Mittlere Veränderung zu <i>Baseline</i>		
Patient:innen in der Analyse	167	113
LS-MW (SE)	1,871 (0,7769)	2,408 (1,0170)
Quelle: (108) Datenschnitt: 14.03.2023 EORTC QLQ-MY20: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma Module 20</i> ; LS: <i>Least Squares</i> ; MW: <i>Mittelwert</i> ; N: <i>Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen</i> ; n: <i>Anzahl der Patient:innen mit Ereignis</i> ; SD: <i>Standardabweichung (Standard Deviation)</i> ; SE: <i>Standardfehler (Standard Error)</i>		

Kohorte A

In der Skala Krankheitssymptome betrug der MW (SD) zu *Baseline* in Kohorte A 25,487 (18,3263) Punkte. Zum Datenschnitt wurde die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) auf -2,769 (1,1361) Punkte geschätzt. In der Skala Nebenwirkungen der Behandlung betrug der MW (SD) zu *Baseline* in Kohorte A 18,415 (14,9106) Punkte. Die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) wurde auf 2,408 (1,0170) Punkte geschätzt.

Gesamtpopulation

In der Skala Krankheitssymptome betrug der MW (SD) zu *Baseline* in der Gesamtpopulation 26,025 (19,5796) Punkte. Zum Datenschnitt wurde die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) auf -4,315 (0,9493) Punkte geschätzt. In der Skala Nebenwirkungen der Behandlung betrug der MW (SD) zu *Baseline* in der Gesamtpopulation 18,135 (14,4521) Punkte. Die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) wurde auf 1,871 (0,7769) Punkte geschätzt.

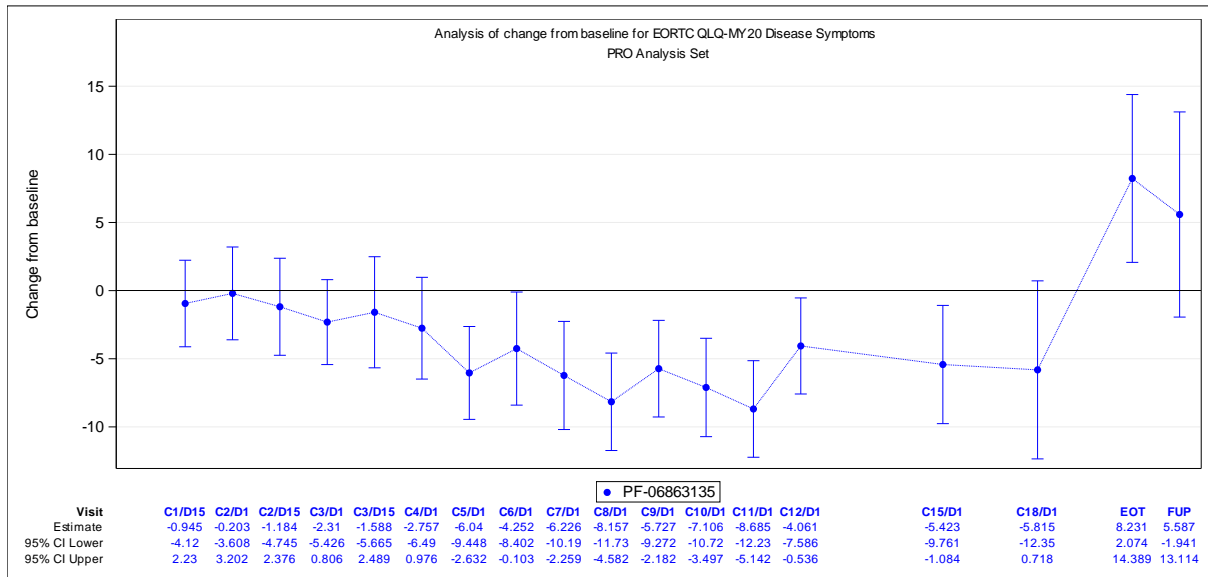


Abbildung 4-23: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Krankheitssymptome des EORTC QLQ-MY20 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

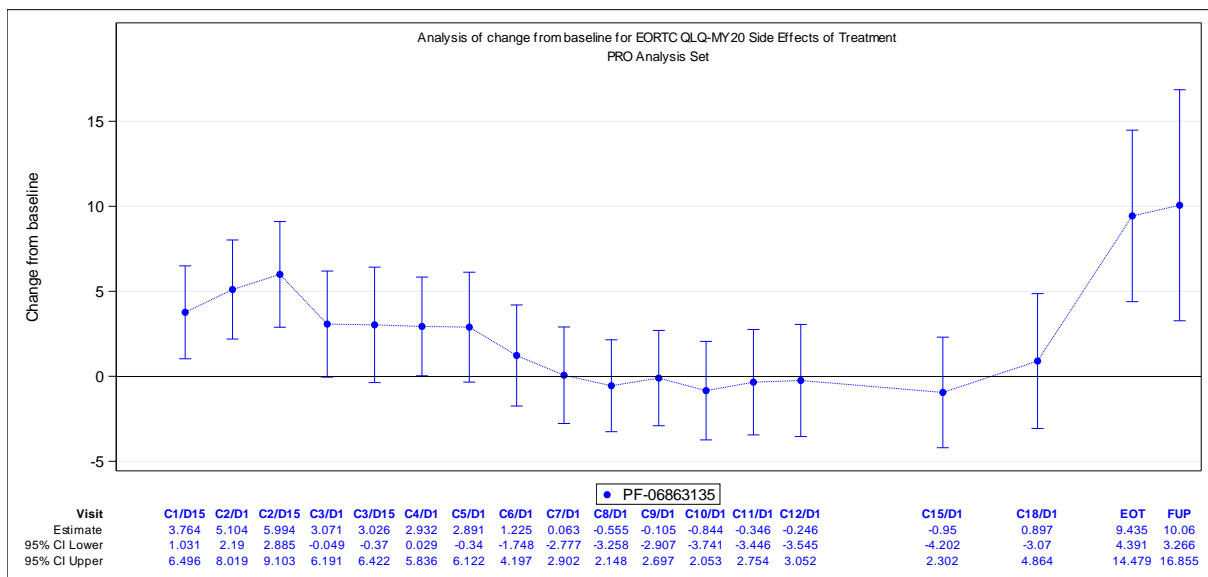


Abbildung 4-24: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Nebenwirkungen der Behandlung des EORTC QLQ-MY20 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

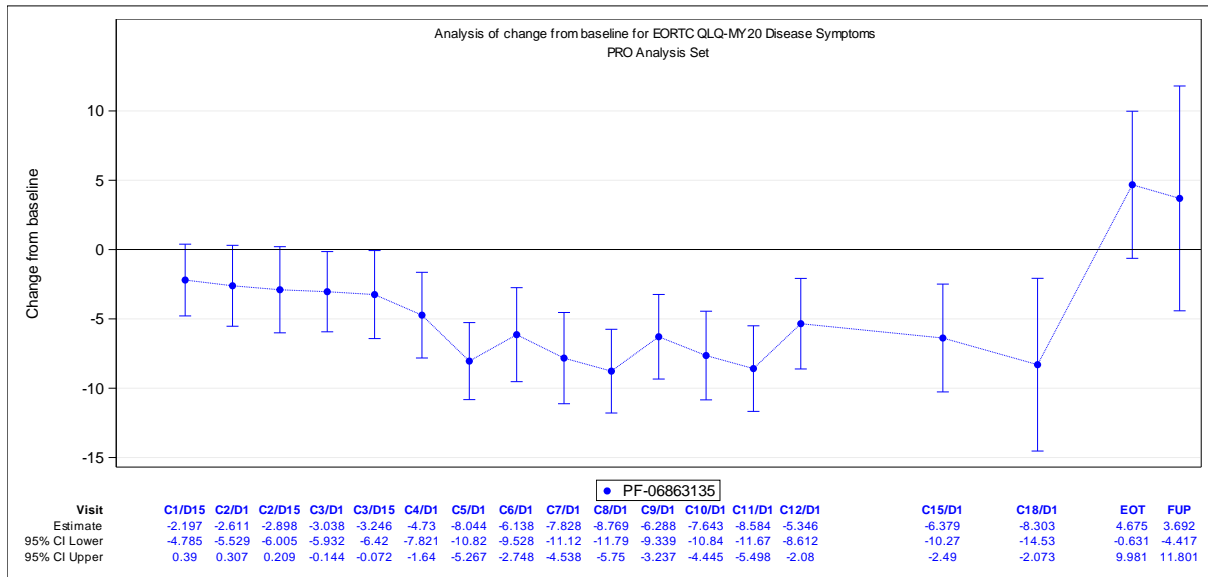


Abbildung 4-25: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Krankheitssymptome des EORTC QLQ-MY20 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

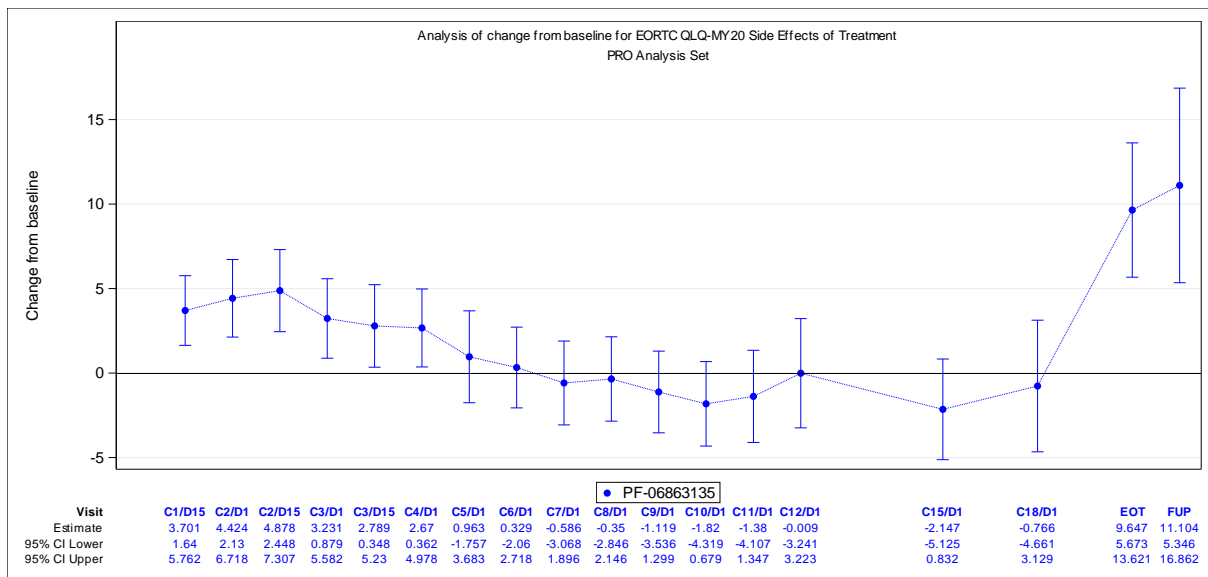


Abbildung 4-26: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Nebenwirkungen der Behandlung des EORTC QLQ-MY20 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

Kohorte A

Anhand der Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* zeigte sich, dass die Patient:innen der Kohorte A zu den frühen Erhebungszeitpunkten Verschlechterungen in der Skala Nebenwirkungen der Behandlung berichteten, die im Verlauf der Behandlung aber nicht dauerhaft waren. Gemäß der Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* wurden in der Skala Krankheitssymptome bereits direkt nach Behandlungsbeginn Verbesserungen berichtet.

Gesamtpopulation

Anhand der Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* zeigte sich, dass die Patient:innen der Gesamtpopulation zu den frühen Erhebungszeitpunkten Verschlechterungen in der Skala Nebenwirkungen der Behandlung berichteten, die im Verlauf der Behandlung aber nicht dauerhaft waren. Gemäß der Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* wurden in der Skala Krankheitssymptome bereits direkt nach Behandlungsbeginn Verbesserungen berichtet.

4.3.2.3.3.2.6 Patientenberichtete Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-CIPN20 – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-78: Operationalisierung von EORTC QLQ-CIPN20 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MagnetisMM-3	<p><u>Definition:</u></p> <p>Der EORTC QLQ-CIPN20 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der chemotherapiebedingten Neuropathie bei Patient:innen mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten. Der Fragebogen umfasst insgesamt 20 Fragen, die zu 3 Symptomskalen (sensorisch, motorisch und autonom) zusammengefasst werden und der Nutzendimension Morbidität zuzuordnen sind. Höhere Werte in den Symptomskalen repräsentieren einen höheren Schweregrad der Symptome.</p> <p><u>Datenerhebung:</u></p> <p>Der Fragebogen wurde von den Patient:innen selbst zur <i>Baseline</i>-Visite, an Tag 15 des 1., 2. und 3. Behandlungszyklus, ab dem 2. Behandlungszyklus an Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus vor der Behandlung sowie zur Abschluss- und <i>Follow-up</i>-Visite ausgefüllt. Nach einem Jahr wurde der Fragebogen an Tag 1 jedes 3. Behandlungszyklus ausgefüllt.</p> <p><u>Datenanalyse:</u></p> <p>Der relevante Datenschnitt für die Analysen zum EORTC QLQ-CIPN20 war der 14.03.2023.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><i>Maßgebliche Analysen anhand der PRO-Population:</i></p> <p>Für die Symptomskalen wurde jeweils die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte gegenüber <i>Baseline</i> betrachtet.</p> <p>Die Analysen erfolgten deskriptiv im <i>PRO-Analysis-Set</i>, das alle Patient:innen umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhalten haben und für die eine <i>Baseline</i>- und mindestens eine <i>Post-Baseline</i>-PRO-Bewertung vorliegt. Es wurden die Ergebnisse für die Gesamtpopulation sowie für Kohorte A berichtet.</p> <p>Dargestellt wurden die Anzahl der Patient:innen unter Risiko, die Anzahl und der Anteil der Patient:innen mit Ereignis (erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte gegenüber <i>Baseline</i>), die Anzahl und der Anteil der zensierten Patient:innen sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode und das zugehörige 95 %-KI anhand der Brookmeyer und Crowley-Methode berechnet.</p> <p>Zusätzlich wurden Kaplan-Meier-Kurven inklusive Angabe der Patientenzahl, die zu den ausgewählten Studienzeitpunkten unter Risiko standen, erstellt und in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Zensierungsgründe:</p> <p>Patient:innen, bei denen bis zum Zeitpunkt der Analyse kein Ereignis (erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte gegenüber <i>Baseline</i>) eintrat, wurden zum Zeitpunkt der letzten PRO-Bewertung zensiert.</p> <p><i>Supportive Analyse anhand der PRO-Population:</i></p> <p>Folgende Analyse wurde supportiv durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mittlere Veränderung zu <i>Baseline</i> anhand einer MMRM-Analyse <p>Dargestellt wurden die Anzahl der analysierten Patient:innen, MW mit SD zu <i>Baseline</i> und die mittlere Veränderung anhand des LS-MW mit SE zu jeder Visite.</p> <p>Das MMRM mit unstrukturierter Kovarianz-Matrix beinhaltet die festen Effekte Alter (< 65 vs. ≥ 65), Geschlecht (männlich vs. weiblich), ECOG <i>Performance Status</i> (0 vs. ≥ 1), EMD (ja vs. nein), hohes zytopogenetisches Risiko (ja vs. nein), vorherige BCMA-Behandlung (ja vs. nein) und Zeit (Visite) sowie den entsprechenden <i>Baseline</i>-Wert als Kovariable.</p> <p>Zusätzlich werden die Verlaufsbeobachtungen grafisch dargestellt.</p>
	<p>BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (<i>B-Cell Maturation Antigen</i>); ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; EMD: Extramedulläre Erkrankung (<i>Extramedullary Disease</i>); EORTC QLQ-CIPN20: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy</i>; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: Gemischte Modelle mit wiederholten Messungen (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>); MW: Mittelwert; PRO: Patientenberichteter Endpunkt (<i>Patient Reported Outcome</i>); SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>)</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-CIPN20 in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MagnetisMM-3	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
<p>a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.</p> <p>EORTC QLQ-CIPN20: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy</i>; ITT: <i>Intention to Treat</i></p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie MagnetisMM-3 um eine einarmige Studie handelt, wurde entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-80: Rücklaufquoten für EORTC QLQ-CIPN20 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
Sensorische Symptome		
<i>Baseline</i>	155/168 (92,3)	106/114 (93,0)
Zyklus 1, Tag 15	114/167 (68,3)	80/114 (70,2)
Zyklus 2, Tag 1	110/164 (67,1)	79/112 (70,5)
Zyklus 2, Tag 15	93/158 (58,9)	67/110 (60,9)
Zyklus 3, Tag 1	87/150 (58,0)	60/105 (57,1)
Zyklus 3, Tag 15	72/145 (49,7)	52/102 (51,0)
Zyklus 4, Tag 1	78/143 (54,5)	57/101 (56,4)
Zyklus 5, Tag 1	66/139 (47,5)	52/97 (53,6)
Zyklus 6, Tag 1	69/135 (51,1)	51/94 (54,3)

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

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
Zyklus 7, Tag 1	63/129 (48,8)	50/89 (56,2)
Zyklus 8, Tag 1	66/124 (53,2)	51/88 (58,0)
Zyklus 9, Tag 1	63/118 (53,4)	48/84 (57,1)
Zyklus 10, Tag 1	52/116 (44,8)	40/82 (48,8)
Zyklus 11, Tag 1	49/111 (44,1)	40/80 (50,0)
Zyklus 12, Tag 1	51/105 (48,6)	40/75 (53,3)
Zyklus 13, Tag 1	2/104 (1,9)	2/74 (2,7)
Zyklus 14, Tag 1	2/99 (2,0)	2/72 (2,8)
Zyklus 15, Tag 1	38/95 (40,0)	31/69 (44,9)
Zyklus 16, Tag 1	2/89 (2,2)	2/64 (3,1)
Zyklus 18, Tag 1	18/50 (36,0)	16/38 (42,1)
Zyklus 21, Tag 1	3/9 (33,3)	3/9 (33,3)
Zyklus 24, Tag 1	0/2 (0,0)	0/2 (0,0)
EoT	48/168 (28,6)	30/114 (26,3)
<i>Follow-up</i>	17/168 (10,1)	13/114 (11,4)
Motorische Symptome		
<i>Baseline</i>	155/168 (92,3)	106/114 (93,0)
Zyklus 1, Tag 15	114/167 (68,3)	80/114 (70,2)
Zyklus 2, Tag 1	110/164 (67,1)	79/112 (70,5)
Zyklus 2, Tag 15	93/158 (58,9)	67/110 (60,9)
Zyklus 3, Tag 1	87/150 (58,0)	60/105 (57,1)
Zyklus 3, Tag 15	72/145 (49,7)	52/102 (51,0)
Zyklus 4, Tag 1	78/143 (54,5)	57/101 (56,4)
Zyklus 5, Tag 1	66/139 (47,5)	52/97 (53,6)
Zyklus 6, Tag 1	69/135 (51,1)	51/94 (54,3)
Zyklus 7, Tag 1	63/129 (48,8)	50/89 (56,2)
Zyklus 8, Tag 1	66/124 (53,2)	51/88 (58,0)
Zyklus 9, Tag 1	63/118 (53,4)	48/84 (57,1)
Zyklus 10, Tag 1	52/116 (44,8)	40/82 (48,8)
Zyklus 11, Tag 1	49/111 (44,1)	40/80 (50,0)
Zyklus 12, Tag 1	51/105 (48,6)	40/75 (53,3)
Zyklus 13, Tag 1	2/104 (1,9)	2/74 (2,7)
Zyklus 14, Tag 1	2/99 (2,0)	2/72 (2,8)
Zyklus 15, Tag 1	38/95 (40,0)	31/69 (44,9)

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

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
Zyklus 16, Tag 1	2/89 (2,2)	2/64 (3,1)
Zyklus 18, Tag 1	18/50 (36,0)	16/38 (42,1)
Zyklus 21, Tag 1	3/9 (33,3)	3/9 (33,3)
Zyklus 24, Tag 1	0/2 (0,0)	0/2 (0,0)
EoT	48/168 (28,6)	30/114 (26,3)
<i>Follow-up</i>	17/168 (10,1)	13/114 (11,4)
Autonome Symptome		
<i>Baseline</i>	155/168 (92,3)	106/114 (93,0)
Zyklus 1, Tag 15	114/167 (68,3)	80/114 (70,2)
Zyklus 2, Tag 1	110/164 (67,1)	79/112 (70,5)
Zyklus 2, Tag 15	93/158 (58,9)	67/110 (60,9)
Zyklus 3, Tag 1	87/150 (58,0)	60/105 (57,1)
Zyklus 3, Tag 15	72/145 (49,7)	52/102 (51,0)
Zyklus 4, Tag 1	78/143 (54,5)	57/101 (56,4)
Zyklus 5, Tag 1	66/139 (47,5)	52/97 (53,6)
Zyklus 6, Tag 1	69/135 (51,1)	51/94 (54,3)
Zyklus 7, Tag 1	63/129 (48,8)	50/89 (56,2)
Zyklus 8, Tag 1	66/124 (53,2)	51/88 (58,0)
Zyklus 9, Tag 1	63/118 (53,4)	48/84 (57,1)
Zyklus 10, Tag 1	52/116 (44,8)	40/82 (48,8)
Zyklus 11, Tag 1	49/111 (44,1)	40/80 (50,0)
Zyklus 12, Tag 1	51/105 (48,6)	40/75 (53,3)
Zyklus 13, Tag 1	2/104 (1,9)	2/74 (2,7)
Zyklus 14, Tag 1	2/99 (2,0)	2/72 (2,8)
Zyklus 15, Tag 1	38/95 (40,0)	31/69 (44,9)
Zyklus 16, Tag 1	2/89 (2,2)	2/64 (3,1)
Zyklus 18, Tag 1	18/50 (36,0)	16/38 (42,1)
Zyklus 21, Tag 1	3/9 (33,3)	3/9 (33,3)
Zyklus 24, Tag 1	0/2 (0,0)	0/2 (0,0)
EoT	48/168 (28,6)	30/114 (26,3)
<i>Follow-up</i>	17/168 (10,1)	13/114 (11,4)
Quelle: (108)		
Datenschnitt: 14.03.2023		
a: Anzahl der erwartbaren Patient:innen im PRO-Analysis-Set,		

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
EORTC QLQ-CIPN20: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy</i> ; EoT: <i>End of Treatment</i> ; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Rücklauf; PRO: Patientenberichteter Endpunkt (<i>Patient-Reported Outcome</i>)		

Maßgebliche Analysen

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-CIPN20 (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 151)	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 103)
Sensorische Symptome		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	27 (17,9)	20 (19,4)
Zensierte Patient:innen, n (%)	124 (82,1)	83 (80,6)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Motorische Symptome		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	35 (23,2)	27 (26,2)
Zensierte Patient:innen, n (%)	116 (76,8)	76 (73,8)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [15,77; NA]	NA [15,77; NA]
Autonome Symptome		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	65 (43,0)	49 (47,6)
Zensierte Patient:innen, n (%)	86 (57,0)	54 (52,4)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	5,62 [3,06; NA]	4,63 [2,37; NA]
Quelle: (108) Datenschnitt: 14.03.2023 a: Anzahl der Patient:innen im PRO-Analysis-Set. EORTC QLQ-CIPN20: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; NA: Nicht erreicht (<i>Not Applicable</i>); PRO: Patientenberichteter Endpunkt (<i>Patient-Reported Outcome</i>)		

Kohorte A

Bis zum Datenschnitt zeigte sich bei 19 % der Patient:innen der Kohorte A eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte in der Skala sensorische Symptome. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht. Eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte in der Skala motorische Symptome zeigte sich bei 26 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht. Bei 48 % der Patient:innen der Kohorte A zeigte sich eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte in der Skala autonome Symptome. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 4,63 [2,37; NA] Monate geschätzt.

Gesamtpopulation

Bis zum Datenschnitt zeigte sich bei 18 % der Patient:innen der Gesamtpopulation eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte in der Skala sensorische Symptome. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht. Eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte in der Skala motorische Symptome zeigte sich bei 23 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht. Bei 43 % der Patient:innen der Gesamtpopulation zeigte sich eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte in der Skala autonome Symptome. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 5,62 [3,06; NA] Monate geschätzt.

Supportive Analysen

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-CIPN20 (supportive MMRM-Analyse) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
Sensorische Symptome		
<i>Baseline</i>		
Patient:innen mit Erhebung	155	106
MW (SD)	14,624 (14,0735)	15,758 (14,4944)
Mittlere Veränderung zu <i>Baseline</i>		
Patient:innen in der Analyse	151	103
LS-MW (SE)	-1,188 (0,7249)	-0,202 (1,0250)
Motorische Symptome		
<i>Baseline</i>		
Patient:innen mit Erhebung	155	106
MW (SD)	13,594 (14,8866)	14,376 (14,2056)
Mittlere Veränderung zu <i>Baseline</i>		
Patient:innen in der Analyse	151	103
LS-MW (SE)	-0,532 (0,6392)	-0,064 (0,8578)

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
Autonome Symptome		
<i>Baseline</i>		
Patient:innen mit Erhebung	155	106
MW (SD)	14,839 (17,5923)	13,994 (18,1805)
Mittlere Veränderung zu <i>Baseline</i>		
Patient:innen in der Analyse	151	103
LS-MW (SE)	1,005 (1,0622)	3,070 (1,3190)
Quelle: (108) Datenschnitt: 14.03.2023 EORTC QLQ-CIPN20: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy</i> ; LS: <i>Least Squares</i> ; MW: Mittelwert; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>)		

Kohorte A

In der Skala sensorische Symptome betrug der MW (SD) zu *Baseline* in Kohorte A 15,758 (14,4944) Punkte. Zum Datenschnitt wurde die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) auf -0,202 (1,0250) Punkte geschätzt. In der Skala motorische Symptome betrug der MW (SD) zu *Baseline* in Kohorte A 14,376 (14,2056) Punkte. Die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) wurde auf -0,064 (0,8578) Punkte geschätzt. In der Skala autonome Symptome betrug der MW (SD) zu *Baseline* in Kohorte A 13,994 (18,1805) Punkte. Die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) wurde auf 3,070 (1,3190) Punkte geschätzt.

Gesamtpopulation

In der Skala sensorische Symptome betrug der MW (SD) zu *Baseline* in der Gesamtpopulation 14,624 (14,0735) Punkte. Zum Datenschnitt wurde die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) auf -1,188 (0,7249) Punkte geschätzt. In der Skala motorische Symptome betrug der MW (SD) zu *Baseline* in der Gesamtpopulation 13,594 (14,8866) Punkte. Die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) wurde auf -0,532 (0,6392) Punkte geschätzt. In der Skala autonome Symptome betrug der MW (SD) zu *Baseline* in der Gesamtpopulation 14,839 (17,5923) Punkte. Die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) wurde auf 1,005 (1,0622) Punkte geschätzt.

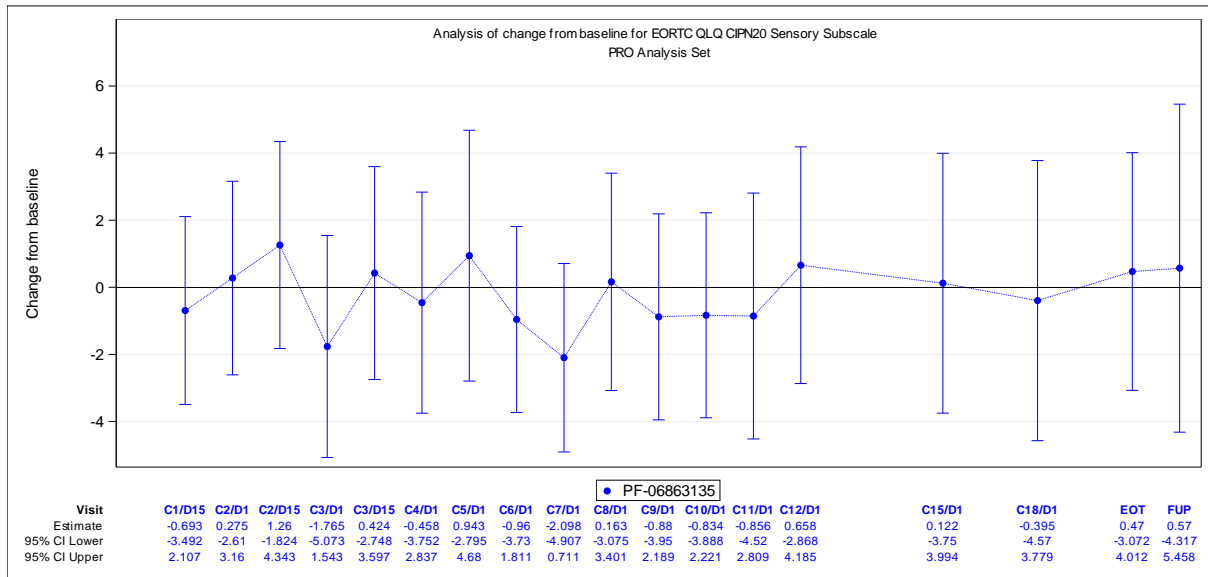


Abbildung 4-27: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala sensorische Symptome des EORTC QLQ-C30 -CIPN20 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

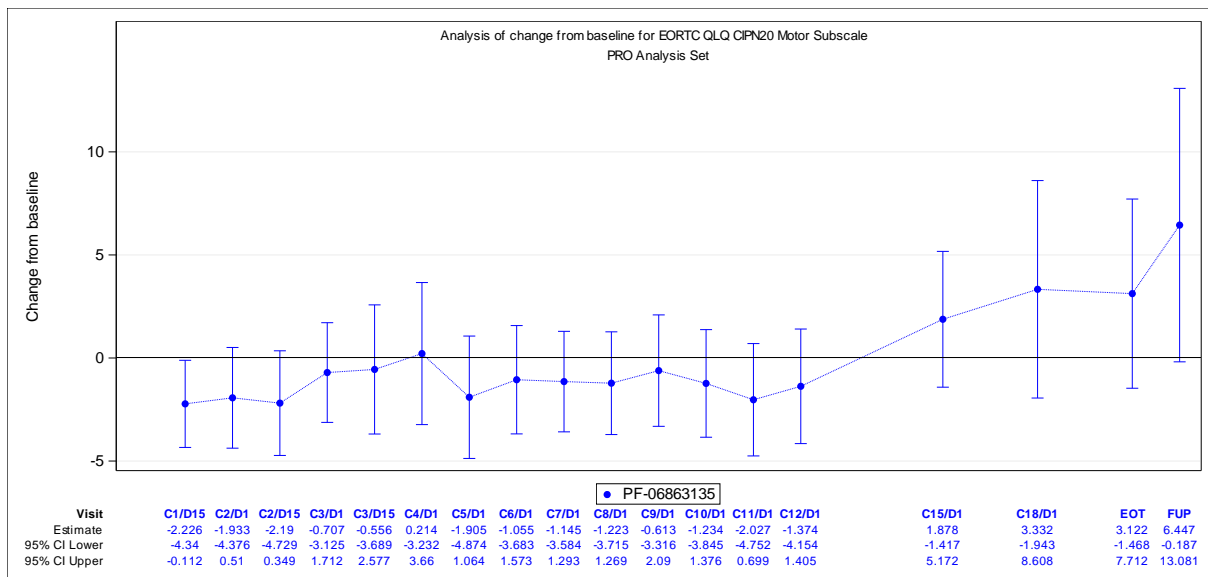


Abbildung 4-28: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala motorische Symptome der Behandlung des EORTC QLQ-CIPN20 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

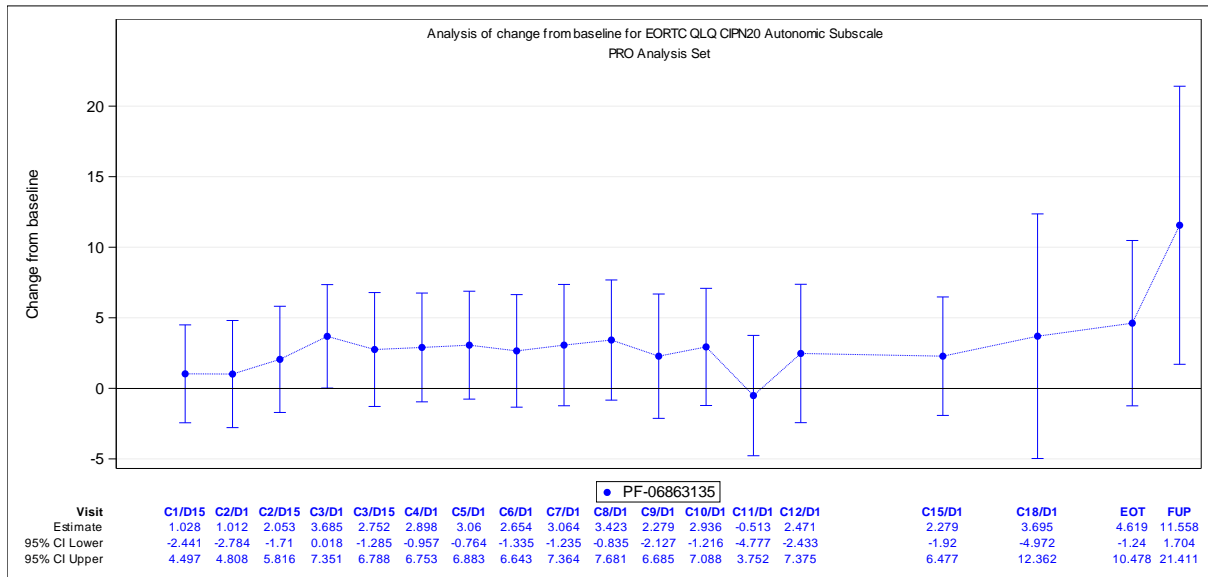


Abbildung 4-29: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala autonome Symptome der Behandlung des EORTC QLQ-CIPN20 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

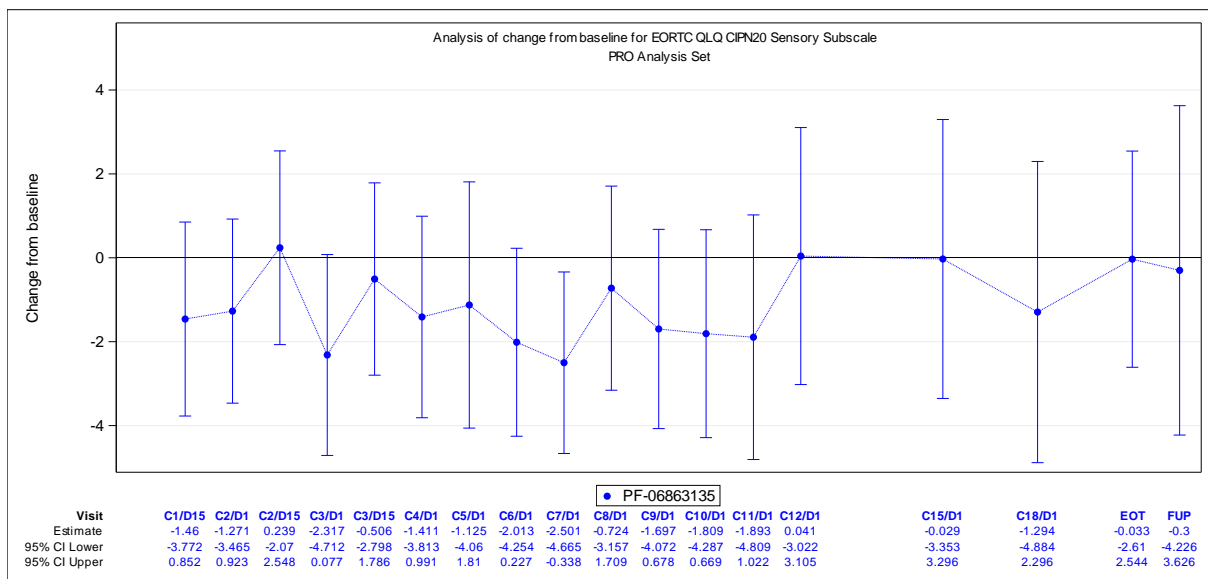


Abbildung 4-30: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala sensorische Symptome des EORTC QLQ-CIPN20 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

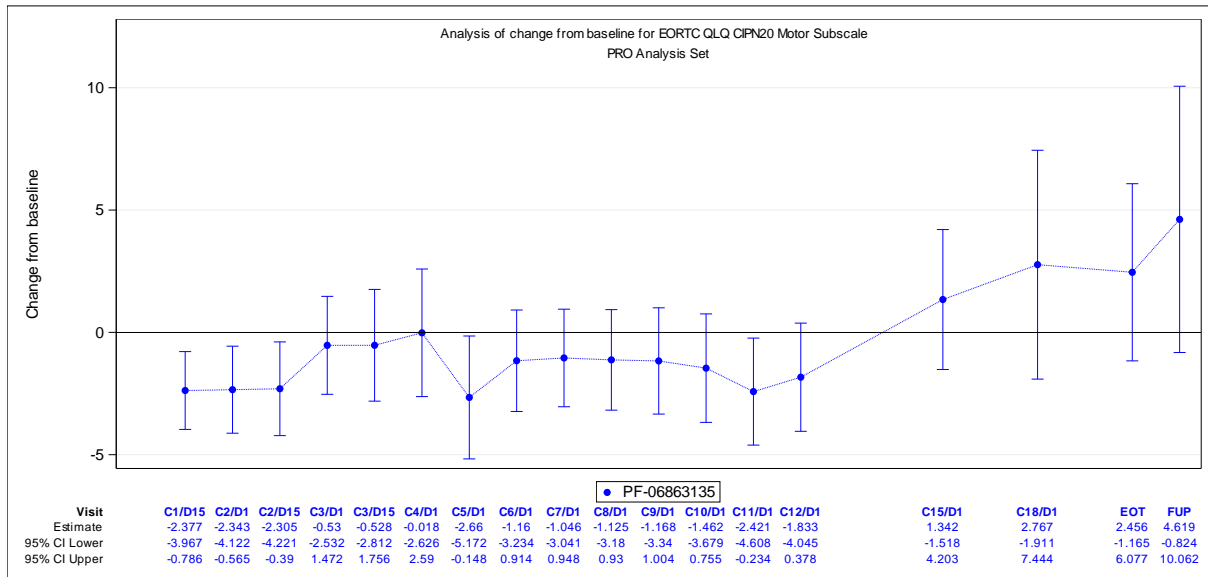


Abbildung 4-31: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala motorische Symptome der Behandlung des EORTC QLQ-CIPN20 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

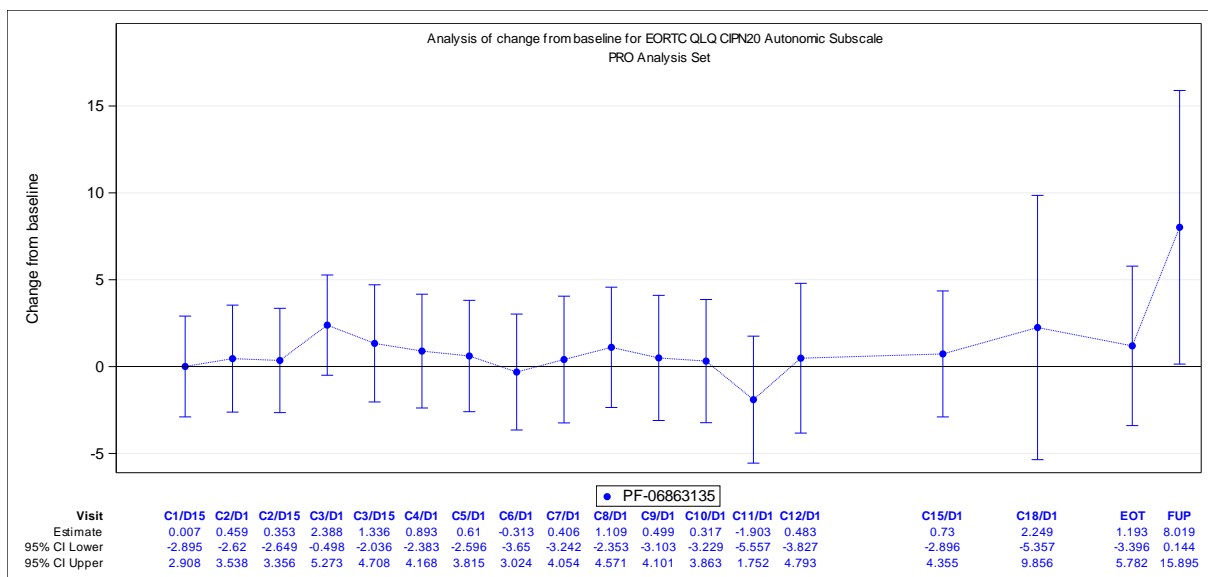


Abbildung 4-32: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala autonome Symptome der Behandlung des EORTC QLQ-CIPN20 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

Kohorte A

Die Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* in der Skala sensorische Symptome zeigte keine anhaltenden Änderungen in der Symptomatik. Anhand der Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* in der Skala motorische Symptome zeigte sich, dass die Patient:innen der Kohorte A über den Behandlungsverlauf hinweg Verbesserungen berichteten. Gemäß der Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* wurden in der Skala autonome Symptome über den Behandlungsverlauf hinweg Verschlechterungen berichtet.

Gesamtpopulation

Anhand der Verlaufskurven der mittleren Veränderung zu *Baseline* zeigte sich, dass die Patient:innen der Gesamtpopulation über den Behandlungsverlauf hinweg Verbesserungen in den Skalen sensorische Symptome und motorische Symptome berichteten. Die Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* in der Skala autonome Symptome zeigte keine anhaltenden Änderungen in der Symptomatik.

4.3.2.3.3.2.7 Patientenberichtete Symptomatik gemessen mittels PGI-S und PGI-C – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-83: Operationalisierung von PGI-S und PGI-C – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MagnetisMM-3	<p><u>Definition:</u></p> <p>Der PGI-S ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Beurteilung des aktuellen Schweregrads der Symptome.</p> <p>Der PGI-C ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Bewertung aller Veränderungen der Krankheitssymptome.</p> <p><u>Datenerhebung:</u></p> <p>Die Fragebogen wurde von den Patient:innen selbst an Tag 15 des 1., 2. und 3. Behandlungszyklus, ab dem 2. Behandlungszyklus an Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus vor der Behandlung sowie zur Abschluss- und <i>Follow-up</i>-Visite ausgefüllt. Der PGI-S wurde auch zur <i>Baseline</i>-Visite ausgefüllt. Nach einem Jahr wurde der PGI-C nicht mehr erhoben und der PGI-S an Tag 1 jedes 3. Behandlungszyklus ausgefüllt.</p> <p><u>Datenanalyse:</u></p> <p>Der relevante Datenschnitt für die Analysen zum PGI-S und PGI-C war der 14.03.2023.</p> <p><i>Maßgebliche Analysen anhand der PRO-Population:</i></p> <p>Für den PGI-S wurde die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um $\geq 0,45$ Punkte bzw. die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um $\geq 0,45$ Punkte gegenüber <i>Baseline</i> und für den PGI-C die Zeit bis zur erstmaligen Einschätzung des Gesundheitszustandes unter der Therapie als „etwas schlechter“ oder „viel schlechter“ bzw. „etwas besser“ oder „viel besser“ betrachtet.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die Analysen erfolgten deskriptiv im PRO-Analysis-Set, das alle Patient:innen umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhalten haben und für die eine <i>Baseline</i>- und mindestens eine <i>Post-Baseline</i>-PRO-Bewertung vorliegt. Es wurden die Ergebnisse für die Gesamtpopulation sowie für Kohorte A berichtet.</p> <p>Dargestellt wurden die Anzahl der Patient:innen unter Risiko, die Anzahl und der Anteil der Patient:innen mit Ereignis (erstmalige Verschlechterung um $\geq 0,45$ Punkte gegenüber <i>Baseline</i> bzw. erstmalige Verbesserung um $\geq 0,45$ Punkte gegenüber <i>Baseline</i> und erstmalige Einschätzung des Gesundheitszustandes unter der Therapie als „etwas schlechter“ oder „viel schlechter“ bzw. „etwas besser“ oder „viel besser“), die Anzahl und der Anteil der zensierten Patient:innen sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode und das zugehörige 95 %-KI anhand der Brookmeyer und Crowley-Methode berechnet.</p> <p>Zusätzlich wurden Kaplan-Meier-Kurven inklusive Angabe der Patientenzahl, die zu den ausgewählten Studienzeitpunkten unter Risiko standen, erstellt und in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Zensierungsgründe:</p> <p>Patient:innen, bei denen bis zum Zeitpunkt der Analyse kein Ereignis (erstmalige Verschlechterung um $\geq 0,45$ Punkte gegenüber <i>Baseline</i> bzw. erstmalige Verbesserung um $\geq 0,45$ Punkte gegenüber <i>Baseline</i> und erstmalige Einschätzung des Gesundheitszustandes unter der Therapie als „etwas schlechter“ oder „viel schlechter“ bzw. „etwas besser“ oder „viel besser“) eintrat, wurden zum Zeitpunkt der letzten abgeschlossenen PRO-Bewertung zensiert.</p> <p><i>Supportive Analyse anhand der PRO-Population:</i></p> <p>Folgende Analyse wurde für den PGI-S supportiv durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mittlere Veränderung zu <i>Baseline</i> anhand einer MMRM-Analyse <p>Dargestellt wurden die Anzahl der analysierten Patient:innen, MW mit SD zu <i>Baseline</i> und die mittlere Veränderung anhand des LS-MW mit SE zu jeder Visite.</p> <p>Das MMRM mit unstrukturierter Kovarianz-Matrix beinhaltet die festen Effekte Alter (< 65 vs. ≥ 65), Geschlecht (männlich vs. weiblich), ECOG <i>Performance Status</i> (0 vs. ≥ 1), EMD (ja vs. nein), hohes zytopogenetisches Risiko (ja vs. nein), vorherige BCMA-Behandlung (ja vs. nein) und Zeit (Visite) sowie den entsprechenden <i>Baseline</i>-Wert als Kovariable.</p> <p>Zusätzlich würden die Verlaufsbeobachtungen grafisch dargestellt.</p>
<p>BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (<i>B-Cell Maturation Antigen</i>); ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; EMD: Extramedulläre Erkrankung (<i>Extramedullary Disease</i>); KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: Gemischte Modelle mit wiederholten Messungen (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>); MW: Mittelwert; PGI-C: <i>Patient Global Impression of Change</i>; PGI-S: <i>Patient Global Impression of Severity</i>; PRO: Patientenberichteter Endpunkt (<i>Patient Reported Outcome</i>); SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>)</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGI-S und PGI-C in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MagnetisMM-3	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
<p>a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.</p> <p>ITT: <i>Intention to Treat</i>; PGI-C: <i>Patient Global Impression of Change</i>; PGI-S: <i>Patient Global Impression of Severity</i></p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie MagnetisMM-3 um eine einarmige Studie handelt, wurde entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-85: Rücklaufquoten für PGI-S und PGI-C aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
Patient Global Impression of Severity		
<i>Baseline</i>	168/170 (98,8)	115/116 (99,1)
Zyklus 1, Tag 15	123/169 (72,8)	86/116 (74,1)
Zyklus 2, Tag 1	120/166 (72,3)	84/114 (73,7)
Zyklus 2, Tag 15	96/160 (60,0)	69/112 (61,6)
Zyklus 3, Tag 1	95/152 (62,5)	65/107 (60,7)
Zyklus 3, Tag 15	78/147 (53,1)	55/104 (52,9)
Zyklus 4, Tag 1	84/145 (57,9)	62/103 (60,2)
Zyklus 5, Tag 1	70/140 (50,0)	55/98 (56,1)
Zyklus 6, Tag 1	72/136 (52,9)	54/95 (56,8)

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

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
Zyklus 7, Tag 1	64/130 (49,2)	51/90 (56,7)
Zyklus 8, Tag 1	68/125 (54,4)	53/89 (59,6)
Zyklus 9, Tag 1	65/119 (54,6)	50/85 (58,8)
Zyklus 10, Tag 1	53/117 (45,3)	41/83 (49,4)
Zyklus 11, Tag 1	49/112 (43,8)	40/81 (49,4)
Zyklus 12, Tag 1	46/107 (43,0)	37/76 (48,7)
Zyklus 13, Tag 1	2/105 (1,9)	2/75 (2,7)
Zyklus 14, Tag 1	2/100 (2,0)	2/73 (2,7)
Zyklus 15, Tag 1	11/96 (11,5)	11/70 (15,7)
Zyklus 18, Tag 1	2/58 (3,4)	2/44 (4,5)
Zyklus 21, Tag 1	2/10 (20,0)	2/10 (20,0)
EoT	47/170 (27,6)	28/116 (24,1)
<i>Follow-up</i>	16/170 (9,4)	11/116 (9,5)
Patient Global Impression of Change		
Zyklus 1, Tag 15	125/161 (77,6)	87/110 (79,1)
Zyklus 2, Tag 1	120/159 (75,5)	85/109 (78,0)
Zyklus 2, Tag 15	96/153 (62,7)	69/107 (64,5)
Zyklus 3, Tag 1	95/147 (64,6)	65/103 (63,1)
Zyklus 3, Tag 15	78/142 (54,9)	55/100 (55,0)
Zyklus 4, Tag 1	84/140 (60,0)	62/99 (62,6)
Zyklus 5, Tag 1	69/136 (50,7)	55/95 (57,9)
Zyklus 6, Tag 1	72/133 (54,1)	54/92 (58,7)
Zyklus 7, Tag 1	65/129 (50,4)	52/88 (59,1)
Zyklus 8, Tag 1	68/123 (55,3)	53/87 (60,9)
Zyklus 9, Tag 1	65/117 (55,6)	50/83 (60,2)
Zyklus 10, Tag 1	53/115 (46,1)	41/81 (50,6)
Zyklus 11, Tag 1	51/110 (46,4)	42/79 (53,2)
Zyklus 12, Tag 1	53/104 (51,0)	42/74 (56,8)
Zyklus 13, Tag 1	1/103 (1,0)	1/73 (1,4)
Zyklus 14, Tag 1	2/98 (2,0)	2/71 (2,8)
Zyklus 15, Tag 1	1/94 (1,1)	1/68 (1,5)
EoT	53/161 (32,9)	32/110 (29,1)
<i>Follow-up</i>	21/161 (13,0)	14/110 (12,7)
Quelle: (108)		

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
Datenschnitt: 14.03.2023		
a: Anzahl der erwartbaren Patient:innen im PRO-Analysis-Set.		
EoT: <i>End of Treatment</i> ; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Rücklauf; PGI-C: <i>Patient Global Impression of Change</i> ; PGI-S: <i>Patient Global Impression of Severity</i> ; PRO: Patientenberichteter Endpunkt (<i>Patient-Reported Outcome</i>)		

Maßgebliche Analysen

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt PGI-S (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um $\geq 0,45$ Punkte) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 164)	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 112)
Patient Global Impression of Severity		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	63 (38,4)	47 (42,0)
Zensierte Patient:innen, n (%)	101 (61,6)	65 (58,0)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [6,57; NA]	10,32 [2,83; NA]
Quelle: (108)		
Datenschnitt: 14.03.2023		
a: Anzahl der Patient:innen im PRO-Analysis-Set.		
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; NA: Nicht erreicht (<i>Not Applicable</i>); PGI-S: <i>Patient Global Impression of Severity</i> ; PRO: Patientenberichteter Endpunkt (<i>Patient-Reported Outcome</i>)		

Kohorte A

Bis zum Datenschnitt zeigte sich bei 42 % der Patient:innen der Kohorte A eine erstmalige Verschlechterung um $\geq 0,45$ Punkte im PGI-S. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 10,32 [2,83; NA] Monate geschätzt.

Gesamtpopulation

Bis zum Datenschnitt zeigte sich bei 38 % der Patient:innen der Gesamtpopulation eine erstmalige Verschlechterung um $\geq 0,45$ Punkte im PGI-S. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt PGI-S (Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um $\geq 0,45$ Punkte) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 164)	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 112)
Patient Global Impression of Severity		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	99 (60,4)	67 (59,8)
Zensierte Patient:innen, n (%)	65 (39,6)	45 (40,2)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	1,81 [1,41; 2,66]	1,87 [1,45; 3,75]
Quelle: (108) Datenschnitt: 14.03.2023 a: Anzahl der Patient:innen im PRO-Analysis-Set. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; NA: Nicht erreicht (<i>Not Applicable</i>); PGI-S: <i>Patient Global Impression of Severity</i> ; PRO: Patientenberichteter Endpunkt (<i>Patient-Reported Outcome</i>)		

Kohorte A

Bis zum Datenschnitt zeigte sich bei 60 % der Patient:innen der Kohorte A eine Verbesserung um $\geq 0,45$ Punkte im PGI-S. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 1,87 [1,45; 3,75] Monate geschätzt.

Gesamtpopulation

Bis zum Datenschnitt zeigte sich bei 60 % der Patient:innen der Gesamtpopulation eine Verbesserung um $\geq 0,45$ Punkte im PGI-S. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 1,81 [1,41; 2,66] Monate geschätzt.

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt PGI-C (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung gemäß „etwas schlechter“ oder „viel schlechter“) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 165)	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 112)
Patient Global Impression of Change		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	67 (40,6)	47 (42,0)
Zensierte Patient:innen, n (%)	98 (59,4)	65 (58,0)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	12,62 [6,47; NA]	12,62 [4,67; NA]
Quelle: (108) Datenschnitt: 14.03.2023 a: Anzahl der Patient:innen im PRO-Analysis-Set. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; NA: Nicht erreicht (<i>Not Applicable</i>); PGI-C: <i>Patient Global Impression of Change</i> ; PRO: Patientenberichteter Endpunkt (<i>Patient-Reported Outcome</i>)		

Kohorte A

Bis zum Datenschnitt schätzten 42 % der Patient:innen der Kohorte A ihren Gesundheitszustand unter der Therapie gemäß PGI-C „etwas schlechter“ oder „viel schlechter“ ein. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 12,62 [4,67; NA] Monate geschätzt.

Gesamtpopulation

Bis zum Datenschnitt schätzten 41 % der Patient:innen der Gesamtpopulation ihren Gesundheitszustand unter der Therapie gemäß PGI-C „etwas schlechter“ oder „viel schlechter“ ein. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 12,62 [6,47; NA] Monate geschätzt.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt PGI-C (Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung gemäß „etwas besser“ oder „viel besser“) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 165)	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 112)
Patient Global Impression of Change		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	91 (55,2)	61 (54,5)
Zensierte Patient:innen, n (%)	74 (44,8)	51 (45,5)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	3,68 [2,33; 4,01]	3,68 [2,50; 4,01]
Quelle: (108) Datenschnitt: 14.03.2023 a: Anzahl der Patient:innen im PRO-Analysis-Set. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; NA: Nicht erreicht (<i>Not Applicable</i>); PGI-C: <i>Patient Global Impression of Change</i> ; PRO: Patientenberichteter Endpunkt (<i>Patient-Reported Outcome</i>)		

Kohorte A

Bis zum Datenschnitt schätzten 54,5 % der Patient:innen der Kohorte A ihren Gesundheitszustand unter der Therapie gemäß PGI-C „etwas besser“ oder „viel besser“ ein. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 3,68 [2,50; 4,01] Monate geschätzt.

Gesamtpopulation

Bis zum Datenschnitt schätzten 55,2 % der Patient:innen der Gesamtpopulation ihren Gesundheitszustand unter der Therapie gemäß PGI-C „etwas besser“ oder „viel besser“ ein. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 3,68 [2,33; 4,01] Monate geschätzt.

Supportive Analysen

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt PGI-S (supportive MMRM-Analyse) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
Patient Global Impression of Severity		
<i>Baseline</i>		
Patient:innen mit Erhebung	168	115
MW (SD)	1,565 (0,9132)	1,504 (0,8723)
Mittlere Veränderung zu <i>Baseline</i>		
Patient:innen in der Analyse	164	112
LS-MW (SE)	-0,257 (0,0501)	-0,307 (0,0661)
Quelle: (108) Datenschnitt: 14.03.2023 LS: <i>Least Squares</i> ; MMRM: Gemischte Modelle mit wiederholten Messungen (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>); MW: Mittelwert; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; PGI-S: <i>Patient Global Impression of Severity</i> ; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>)		

Kohorte A

Im PGI-S betrug der MW (SD) zu *Baseline* in Kohorte A 1,504 (0,8723) Punkte. Zum Datenschnitt wurde die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) auf -0,307 (0,0661) Punkte geschätzt.

Gesamtpopulation

Im PGI-S betrug der MW (SD) zu *Baseline* in der Gesamtpopulation 1,565 (0,9132) Punkte. Zum Datenschnitt wurde die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) auf -0,257 (0,0501) Punkte geschätzt.

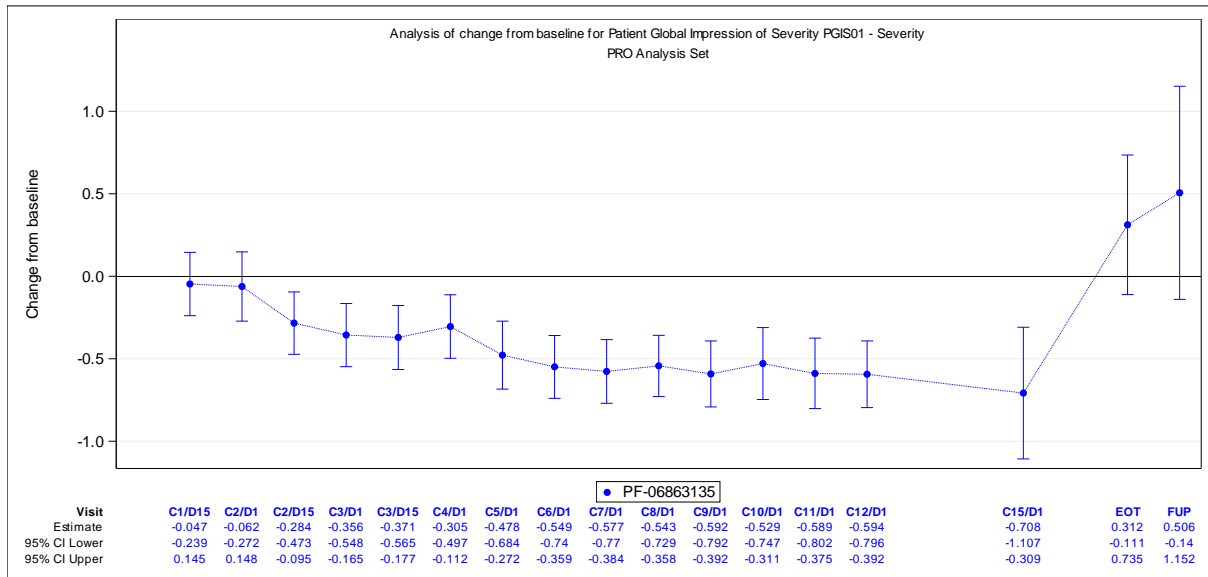


Abbildung 4-33: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) im PGI-S aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

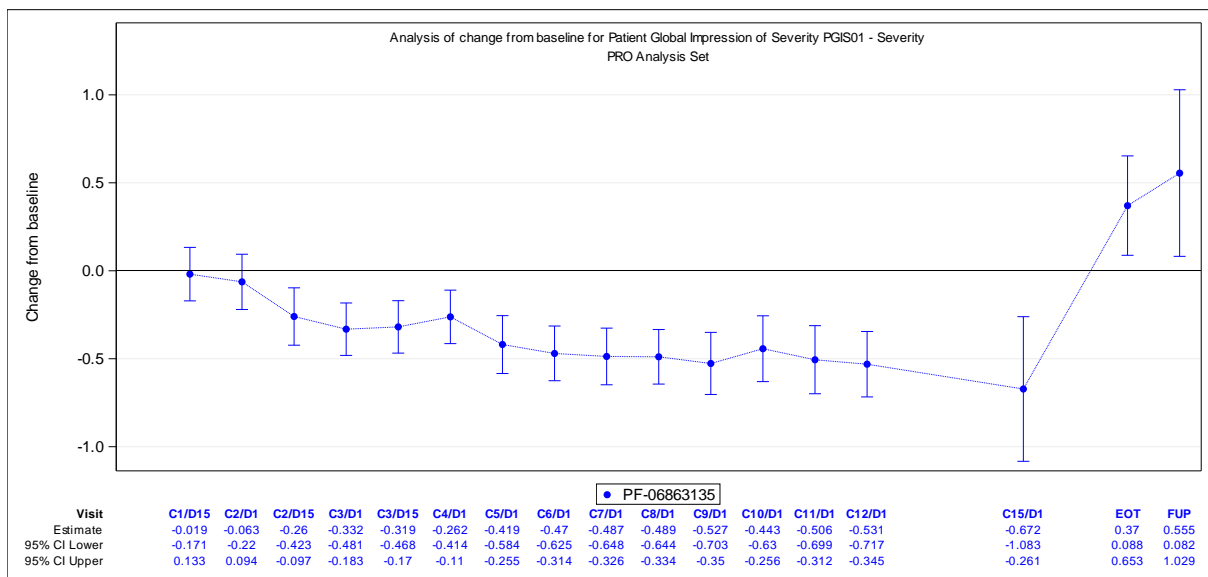


Abbildung 4-34: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) im PGI-S aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

Kohorte A

Anhand der Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* zeigte sich, dass die Patient:innen der Kohorte A über den Behandlungsverlauf hinweg Verbesserungen im PGI-S berichteten.

Gesamtpopulation

Anhand der Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* zeigte sich, dass die Patient:innen der Gesamtpopulation über den Behandlungsverlauf hinweg Verbesserungen im PGI-S berichteten.

4.3.2.3.3.2.8 Gesundheitszustand gemessen mittels EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-91: Operationalisierung von EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MagnetisMM-3	<p><u>Definition:</u> Die EQ-5D VAS ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung des aktuellen Gesundheitszustands. Der/ die Patient:in bewertet seinen/ ihren allgemeinen Gesundheitszustand anhand der VAS auf einer Skala von 0 bis 100, wobei 0 den denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und 100 den denkbar besten Gesundheitszustand widerspiegelt.</p> <p><u>Datenerhebung:</u> Der Fragebogen wurde von den Patient:innen selbst zur <i>Baseline</i>-Visite, an Tag 15 des 1., 2. und 3. Behandlungszyklus, ab dem 2. Behandlungszyklus an Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus vor der Behandlung sowie zur Abschluss- und <i>Follow-up</i>-Visite ausgefüllt. Nach einem Jahr wurde der Fragebogen an Tag 1 jedes 3. Behandlungszyklus ausgefüllt.</p> <p><u>Datenanalyse:</u> Der relevante Datenschnitt für die Analysen zur EQ-5D VAS war der 14.03.2023.</p> <p><i>Maßgebliche Analyse anhand der PRO-Population:</i> Es wurde die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte gegenüber <i>Baseline</i> betrachtet. Die Analyse erfolgte deskriptiv im PRO-Analysis-Set, das alle Patient:innen umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhalten haben und für die eine <i>Baseline</i>- und mindestens eine <i>Post-Baseline</i>-PRO-Bewertung vorliegt. Es wurden die Ergebnisse für die Gesamtpopulation sowie für Kohorte A berichtet. Dargestellt wurden die Anzahl der Patient:innen unter Risiko, die Anzahl und der Anteil der Patient:innen mit Ereignis (erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte gegenüber <i>Baseline</i>), die Anzahl und der Anteil der zensierten Patient:innen sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand der</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Kaplan-Meier-Methode und das zugehörige 95 %-KI anhand der Brookmeyer und Crowley-Methode berechnet.</p> <p>Zusätzlich wurden Kaplan-Meier-Kurven inklusive Angabe der Patientenzahl, die zu den ausgewählten Studienzeitpunkten unter Risiko standen, erstellt und in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Zensierungsgründe:</p> <p>Patient:innen, bei denen bis zum Zeitpunkt der Analyse kein Ereignis (erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte gegenüber <i>Baseline</i>) eintrat, wurden zum Zeitpunkt der letzten abgeschlossenen PRO-Bewertung zensiert.</p> <p><i>Supportive Analyse anhand der PRO-Population:</i></p> <p>Folgende Analyse wurde supportiv durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mittlere Veränderung zu <i>Baseline</i> anhand einer MMRM-Analyse <p>Dargestellt wurden die Anzahl der analysierten Patient:innen, MW mit SD zu <i>Baseline</i> und die mittlere Veränderung anhand des LS-MW mit SE zu jeder Visite.</p> <p>Das MMRM mit unstrukturierter Kovarianz-Matrix beinhaltete die festen Effekte Alter (< 65 vs. ≥ 65), Geschlecht (männlich vs. weiblich), ECOG <i>Performance Status</i> (0 vs. ≥ 1), EMD (ja vs. nein), hohes zytopogenetisches Risiko (ja vs. nein), vorherige BCMA-Behandlung (ja vs. nein) und Zeit (Visite) sowie den entsprechenden <i>Baseline</i>-Wert als Kovariable.</p> <p>Zusätzlich wurden die Verlaufsbeobachtungen grafisch dargestellt.</p>
	<p>BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (<i>B-Cell Maturation Antigen</i>); ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; EMD: Extramedulläre Erkrankung (<i>Extramedullary Disease</i>); EQ-5D VAS: <i>European Quality of Live Group 5 Dimensions Visuelle Analogskala</i>; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: Gemischte Modelle mit wiederholten Messungen (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>); MW: Mittelwert; PRO: Patientenberichteter Endpunkt (<i>Patient Reported Outcome</i>); SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>)</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MagnetisMM-3	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a

a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.
EQ-5D VAS: *European Quality of Live Group 5 Dimensions* Visuelle Analogskala; ITT: *Intention to Treat*

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie MagnetisMM-3 um eine einarmige Studie handelt, wurde entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-93: Rücklaufquoten für EQ-5D VAS aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
EQ-5D VAS		
Baseline	168/170 (98,8)	115/116 (99,1)
Zyklus 1, Tag 1	28/170 (16,5)	19/116 (16,4)
Zyklus 1, Tag 15	124/169 (73,4)	87/116 (75,0)
Zyklus 2, Tag 1	120/166 (72,3)	84/114 (73,7)
Zyklus 2, Tag 15	97/160 (60,6)	70/112 (62,5)
Zyklus 3, Tag 1	95/152 (62,5)	65/107 (60,7)
Zyklus 3, Tag 15	78/147 (53,1)	55/104 (52,9)
Zyklus 4, Tag 1	85/145 (58,6)	62/103 (60,2)
Zyklus 5, Tag 1	70/140 (50,0)	55/98 (56,1)
Zyklus 6, Tag 1	72/136 (52,9)	54/95 (56,8)

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
Zyklus 7, Tag 1	65/130 (50,0)	52/90 (57,8)
Zyklus 8, Tag 1	68/125 (54,4)	53/89 (59,6)
Zyklus 9, Tag 1	65/119 (54,6)	50/85 (58,8)
Zyklus 10, Tag 1	54/117 (46,2)	42/83 (50,6)
Zyklus 11, Tag 1	51/112 (45,5)	42/81 (51,9)
Zyklus 12, Tag 1	53/106 (50,0)	42/76 (55,3)
Zyklus 13, Tag 1	2/105 (1,9)	2/75 (2,7)
Zyklus 14, Tag 1	2/100 (2,0)	2/73 (2,7)
Zyklus 15, Tag 1	40/96 (41,7)	33/70 (47,1)
Zyklus 16, Tag 1	2/90 (2,2)	2/65 (3,1)
Zyklus 18, Tag 1	20/51 (39,2)	18/39 (46,2)
Zyklus 21, Tag 1	5/10 (50,0)	5/10 (50,0)
Zyklus 24, Tag 1	2/3 (66,7)	2/3 (66,7)
EoT	54/170 (31,8)	32/116 (27,6)
Follow-up	21/170 (12,4)	14/116 (12,1)
Quelle: (108)		
Datenschnitt: 14.03.2023		
a: Anzahl der erwartbaren Patient:innen im PRO-Analysis-Set.		
EoT: <i>End of Treatment</i> ; EQ-5D VAS: <i>European Quality of Live Group 5 Dimensions Visuelle Analogskala</i> ;		
N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Rücklauf;		
PRO: Patientenberichteter Endpunkt (<i>Patient Reported Outcome</i>)		

Maßgebliche Analysen

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 165)	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 112)
EQ-5D VAS		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	78 (47,3)	55 (49,1)
Zensierte Patient:innen, n (%)	87 (52,7)	57 (50,9)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	4,90 [1,97; NA]	4,90 [1,91; NA]
Quelle: (108)		
Datenschnitt: 14.03.2023		
a: Anzahl der Patient:innen im PRO-Analysis-Set.		
EQ-5D VAS: <i>European Quality of Live Group 5 Dimensions</i> Visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; NA: Nicht erreicht (<i>Not Applicable</i>); PRO: Patientenberichteter Endpunkt (<i>Patient-Reported Outcome</i>)		

Kohorte A

Bis zum Datenschnitt zeigte sich bei 49 % der Patient:innen der Kohorte A eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte auf der EQ-5D VAS. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 4,90 [1,91; NA] Monate geschätzt.

Gesamtpopulation

Bis zum Datenschnitt zeigte sich bei 47 % der Patient:innen der Gesamtpopulation eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte auf der EQ-5D VAS. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 4,90 [1,97; NA] Monate geschätzt.

Supportive Analysen

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS (supportive MMRM-Analyse) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
EQ-5D VAS		
<i>Baseline</i>		
Patient:innen mit Erhebung	168	115
MW (SD)	64,946 (18,9649)	64,687 (18,4882)
Mittlere Veränderung zu <i>Baseline</i>		
Patient:innen in der Analyse	165	112
LS-MW (SE)	-0,920 (1,2178)	1,173 (1,4910)
Quelle: (108) Datenschnitt: 14.03.2023 EQ-5D VAS: <i>European Quality of Live Group 5 Dimensions</i> Visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i> ; MW: Mittelwert; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>)		

Kohorte A

Auf der EQ-5D VAS betrug der MW (SD) zu *Baseline* in Kohorte A 64,687 (18,4882) Punkte. Zum Datenschnitt wurde die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) auf 1,173 (1,4910) Punkte geschätzt.

Gesamtpopulation

Auf der EQ-5D VAS betrug der MW (SD) zu *Baseline* in der Gesamtpopulation 64,946 (18,9649) Punkte. Zum Datenschnitt wurde die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) auf -0,920 (1,2178) Punkte geschätzt.

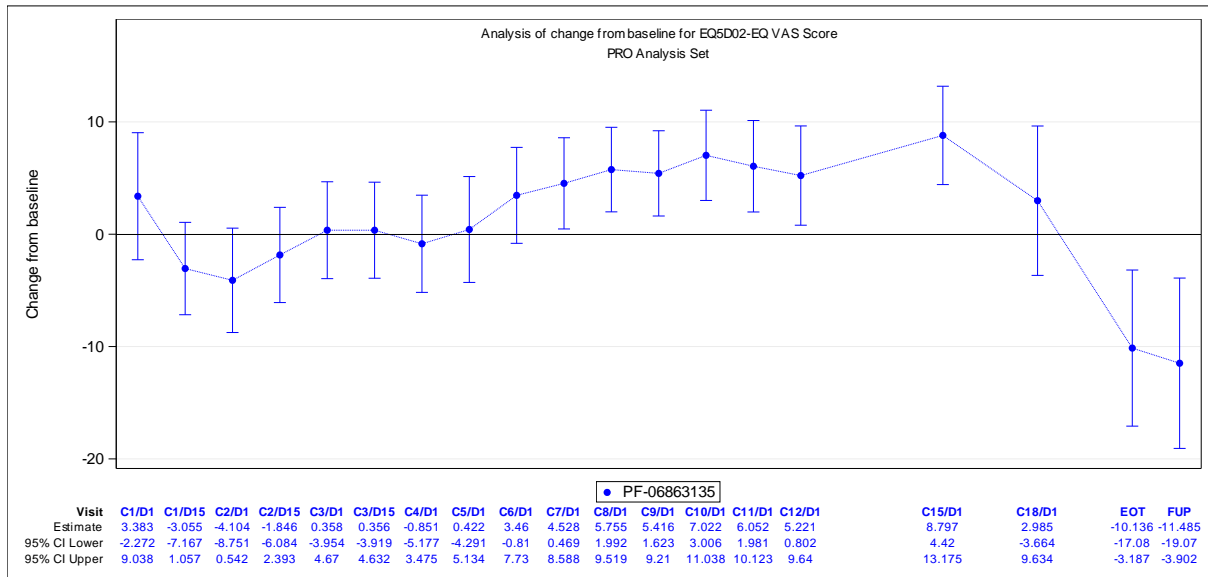


Abbildung 4-35: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) auf der EQ-5D VAS aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

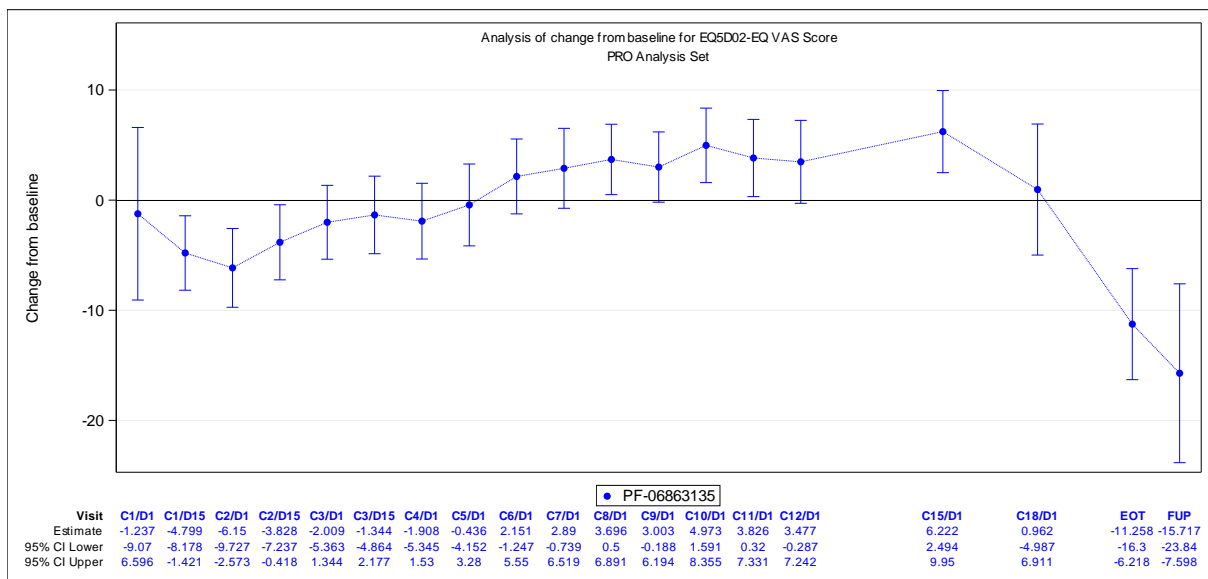


Abbildung 4-36: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) auf der EQ-5D VAS aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

Kohorte A

Anhand der Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* zeigte sich, dass die Patient:innen der Kohorte A zu den frühen Erhebungszeitpunkten Verschlechterungen auf der EQ-5D VAS berichteten, die im Verlauf der Behandlung aber nicht dauerhaft waren.

Gesamtpopulation

Anhand der Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* zeigte sich, dass die Patient:innen der Gesamtpopulation zu den frühen Erhebungszeitpunkten Verschlechterungen auf der EQ-5D VAS berichteten, die im Verlauf der Behandlung aber nicht dauerhaft waren.

4.3.2.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**4.3.2.3.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala für den globalen Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität) – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-96: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala für den globalen Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MagnetisMM-3	<p><u>Definition:</u> Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patient:innen mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten. Der Fragebogen umfasst insgesamt 30 Fragen, der neben den Symptomskalen auch 5 Funktionsskalen zur Bewertung der körperlichen Funktion, Rollenfunktion sowie zur emotionalen, kognitiven und sozialen Funktion beinhaltet, die der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität zuzuordnen sind. Des Weiteren beinhaltet der EORTC QLQ-C30 Fragebogen Fragen zum globalen Gesundheitszustand und die Lebensqualität der Patient:innen. Höhere Werte in den Funktionsskalen und der Skala für den globalen Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität repräsentieren höhere Level an Funktion und Lebensqualität.</p> <p><u>Datenerhebung:</u> Der Fragebogen wurde von den Patient:innen selbst zur <i>Baseline</i>-Visite, an Tag 15 des 1., 2. und 3. Behandlungszyklus, ab dem 2. Behandlungszyklus an Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus vor der Behandlung sowie zur Abschluss- und <i>Follow-up</i>-Visite ausgefüllt. Nach einem Jahr wurde der Fragebogen an Tag 1 jedes 3. Behandlungszyklus ausgefüllt.</p> <p><u>Datenanalyse:</u> Der relevante Datenschnitt für die Analysen zum EORTC QLQ-C30 war der 14.03.2023.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><i>Maßgebliche Analysen anhand der PRO-Population:</i></p> <p>Für die Funktionskalen und die Skala für den globalen Gesundheitszustand und die Lebensqualität wurde jeweils die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber <i>Baseline</i> betrachtet.</p> <p>Die Analysen erfolgten deskriptiv im <i>PRO-Analysis-Set</i>, das alle Patient:innen umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhalten haben und für die eine <i>Baseline</i>- und mindestens eine <i>Post-Baseline</i>-PRO-Bewertung vorliegt. Es werden die Ergebnisse für die Gesamtpopulation sowie für Kohorte A berichtet.</p> <p>Dargestellt wurden die Anzahl der Patient:innen unter Risiko, die Anzahl und der Anteil der Patient:innen mit Ereignis (erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber <i>Baseline</i>), die Anzahl und der Anteil der zensierten Patient:innen sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode und das zugehörige 95 %-KI anhand der Brookmeyer und Crowley-Methode berechnet.</p> <p>Zusätzlich wurden Kaplan-Meier-Kurven inklusive Angabe der Patientenzahl, die zu den ausgewählten Studienzeitpunkten unter Risiko standen, erstellt und in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Zensierungsgründe:</p> <p>Patient:innen, bei denen bis zum Zeitpunkt der Analyse kein Ereignis (erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber <i>Baseline</i>) eintrat, wurden zum Zeitpunkt der letzten PRO-Bewertung zensiert.</p> <p><i>Supportive Analyse anhand der PRO-Population:</i></p> <p>Folgende Analyse wurde supportiv durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung zu <i>Baseline</i> anhand einer MMRM-Analyse <p>Dargestellt wurden die Anzahl der analysierten Patient:innen, MW mit SD zu <i>Baseline</i> und die mittlere Veränderung anhand des LS-MW mit SE zu jeder Visite.</p> <p>Das MMRM mit unstrukturierter Kovarianz-Matrix beinhaltet die festen Effekte Alter (< 65 vs. ≥ 65), Geschlecht (männlich vs. weiblich), ECOG <i>Performance Status</i> (0 vs. ≥ 1), EMD (ja vs. nein), hohes zytogenetisches Risiko (ja vs. nein), vorherige BCMA-Behandlung (ja vs. nein) und Zeit (Visite) sowie den entsprechenden <i>Baseline</i>-Wert als Kovariable.</p> <p>Zusätzlich wurden die Verlaufsbeobachtungen grafisch dargestellt.</p>
	<p>BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (<i>B-Cell Maturation Antigen</i>); ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; EMD: Extramedulläre Erkrankung (<i>Extramedullary Disease</i>); KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: Gemischte Modelle mit wiederholten Messungen (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>); MW: Mittelwert; PRO: Patientenberichteter Endpunkt (<i>Patient Reported Outcome</i>); EORTC QLQ-C30: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30</i>; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>)</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala für den globalen Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität) in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MagnetisMM-3	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
<p>a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen. EORTC QLQ-C30: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30</i>; ITT: <i>Intention to Treat</i></p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie MagnetisMM-3 um eine einarmige Studie handelt, wurde entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-98: Rücklaufquoten für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala für den globalen Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
Körperliche Funktion		
Baseline	168/170 (98,8)	114/116 (98,3)
Zyklus 1, Tag 15	136/169 (80,5)	94/116 (81,0)
Zyklus 2, Tag 1	122/166 (73,5)	86/114 (75,4)
Zyklus 2, Tag 15	100/160 (62,5)	71/112 (63,4)
Zyklus 3, Tag 1	99/152 (65,1)	68/107 (63,6)
Zyklus 3, Tag 15	77/147 (52,4)	54/104 (51,9)
Zyklus 4, Tag 1	85/145 (58,6)	62/103 (60,2)
Zyklus 5, Tag 1	69/140 (49,3)	54/98 (55,1)

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

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
Zyklus 6, Tag 1	72/136 (52,9)	53/95 (55,8)
Zyklus 7, Tag 1	67/130 (51,5)	52/90 (57,8)
Zyklus 8, Tag 1	68/125 (54,4)	53/89 (59,6)
Zyklus 9, Tag 1	65/119 (54,6)	50/85 (58,8)
Zyklus 10, Tag 1	55/117 (47,0)	43/83 (51,8)
Zyklus 11, Tag 1	50/112 (44,6)	41/81 (50,6)
Zyklus 12, Tag 1	54/106 (50,9)	43/76 (56,6)
Zyklus 13, Tag 1	2/105 (1,9)	2/75 (2,7)
Zyklus 14, Tag 1	1/100 (1,0)	1/73 (1,4)
Zyklus 15, Tag 1	41/96 (42,7)	34/70 (48,6)
Zyklus 16, Tag 1	1/90 (1,1)	1/65 (1,5)
Zyklus 18, Tag 1	20/51 (39,2)	18/39 (46,2)
Zyklus 21, Tag 1	5/10 (50,0)	5/10 (50,0)
Zyklus 24, Tag 1	2/3 (66,7)	2/3 (66,7)
EoT	56/170 (32,9)	34/116 (29,3)
Follow-up	21/170 (12,4)	14/116 (12,1)
Rollenfunktion		
Baseline	168/170 (98,8)	114/116 (98,3)
Zyklus 1, Tag 15	136/169 (80,5)	94/116 (81,0)
Zyklus 2, Tag 1	122/166 (73,5)	86/114 (75,4)
Zyklus 2, Tag 15	100/160 (62,5)	71/112 (63,4)
Zyklus 3, Tag 1	99/152 (65,1)	68/107 (63,6)
Zyklus 3, Tag 15	77/147 (52,4)	54/104 (51,9)
Zyklus 4, Tag 1	85/145 (58,6)	62/103 (60,2)
Zyklus 5, Tag 1	69/140 (49,3)	54/98 (55,1)
Zyklus 6, Tag 1	72/136 (52,9)	53/95 (55,8)
Zyklus 7, Tag 1	67/130 (51,5)	52/90 (57,8)
Zyklus 8, Tag 1	68/125 (54,4)	53/89 (59,6)
Zyklus 9, Tag 1	65/119 (54,6)	50/85 (58,8)
Zyklus 10, Tag 1	55/117 (47,0)	43/83 (51,8)
Zyklus 11, Tag 1	50/112 (44,6)	41/81 (50,6)
Zyklus 12, Tag 1	54/106 (50,9)	43/76 (56,6)
Zyklus 13, Tag 1	2/105 (1,9)	2/75 (2,7)
Zyklus 14, Tag 1	1/100 (1,0)	1/73 (1,4)

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

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
Zyklus 15, Tag 1	41/96 (42,7)	34/70 (48,6)
Zyklus 16, Tag 1	1/90 (1,1)	1/65 (1,5)
Zyklus 18, Tag 1	20/51 (39,2)	18/39 (46,2)
Zyklus 21, Tag 1	5/10 (50,0)	5/10 (50,0)
Zyklus 24, Tag 1	2/3 (66,7)	2/3 (66,7)
EoT	56/170 (32,9)	34/116 (29,3)
<i>Follow-up</i>	21/170 (12,4)	14/116 (12,1)
Emotionale Funktion		
<i>Baseline</i>	168/170 (98,8)	114/116 (98,3)
Zyklus 1, Tag 15	136/169 (80,5)	94/116 (81,0)
Zyklus 2, Tag 1	122/166 (73,5)	86/114 (75,4)
Zyklus 2, Tag 15	100/160 (62,5)	71/112 (63,4)
Zyklus 3, Tag 1	99/152 (65,1)	68/107 (63,6)
Zyklus 3, Tag 15	77/147 (52,4)	54/104 (51,9)
Zyklus 4, Tag 1	85/145 (58,6)	62/103 (60,2)
Zyklus 5, Tag 1	69/140 (49,3)	54/98 (55,1)
Zyklus 6, Tag 1	72/136 (52,9)	53/95 (55,8)
Zyklus 7, Tag 1	67/130 (51,5)	52/90 (57,8)
Zyklus 8, Tag 1	68/125 (54,4)	53/89 (59,6)
Zyklus 9, Tag 1	65/119 (54,6)	50/85 (58,8)
Zyklus 10, Tag 1	55/117 (47,0)	43/83 (51,8)
Zyklus 11, Tag 1	50/112 (44,6)	41/81 (50,6)
Zyklus 12, Tag 1	54/106 (50,9)	43/76 (56,6)
Zyklus 13, Tag 1	2/105 (1,9)	2/75 (2,7)
Zyklus 14, Tag 1	1/100 (1,0)	1/73 (1,4)
Zyklus 15, Tag 1	41/96 (42,7)	34/70 (48,6)
Zyklus 16, Tag 1	1/90 (1,1)	1/65 (1,5)
Zyklus 18, Tag 1	20/51 (39,2)	18/39 (46,2)
Zyklus 21, Tag 1	5/10 (50,0)	5/10 (50,0)
Zyklus 24, Tag 1	2/3 (66,7)	2/3 (66,7)
EoT	56/170 (32,9)	34/116 (29,3)
<i>Follow-up</i>	21/170 (12,4)	14/116 (12,1)

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
Kognitive Funktion		
<i>Baseline</i>	168/170 (98,8)	114/116 (98,3)
Zyklus 1, Tag 15	136/169 (80,5)	94/116 (81,0)
Zyklus 2, Tag 1	122/166 (73,5)	86/114 (75,4)
Zyklus 2, Tag 15	100/160 (62,5)	71/112 (63,4)
Zyklus 3, Tag 1	99/152 (65,1)	68/107 (63,6)
Zyklus 3, Tag 15	77/147 (52,4)	54/104 (51,9)
Zyklus 4, Tag 1	85/145 (58,6)	62/103 (60,2)
Zyklus 5, Tag 1	69/140 (49,3)	54/98 (55,1)
Zyklus 6, Tag 1	72/136 (52,9)	53/95 (55,8)
Zyklus 7, Tag 1	67/130 (51,5)	52/90 (57,8)
Zyklus 8, Tag 1	68/125 (54,4)	53/89 (59,6)
Zyklus 9, Tag 1	65/119 (54,6)	50/85 (58,8)
Zyklus 10, Tag 1	55/117 (47,0)	43/83 (51,8)
Zyklus 11, Tag 1	50/112 (44,6)	41/81 (50,6)
Zyklus 12, Tag 1	54/106 (50,9)	43/76 (56,6)
Zyklus 13, Tag 1	2/105 (1,9)	2/75 (2,7)
Zyklus 14, Tag 1	1/100 (1,0)	1/73 (1,4)
Zyklus 15, Tag 1	41/96 (42,7)	34/70 (48,6)
Zyklus 16, Tag 1	1/90 (1,1)	1/65 (1,5)
Zyklus 18, Tag 1	20/51 (39,2)	18/39 (46,2)
Zyklus 21, Tag 1	5/10 (50,0)	5/10 (50,0)
Zyklus 24, Tag 1	2/3 (66,7)	2/3 (66,7)
EoT	56/170 (32,9)	34/116 (29,3)
<i>Follow-up</i>	21/170 (12,4)	14/116 (12,1)
Soziale Funktion		
<i>Baseline</i>	168/170 (98,8)	114/116 (98,3)
Zyklus 1, Tag 15	136/169 (80,5)	94/116 (81,0)
Zyklus 2, Tag 1	122/166 (73,5)	86/114 (75,4)
Zyklus 2, Tag 15	100/160 (62,5)	71/112 (63,4)
Zyklus 3, Tag 1	99/152 (65,1)	68/107 (63,6)
Zyklus 3, Tag 15	77/147 (52,4)	54/104 (51,9)
Zyklus 4, Tag 1	85/145 (58,6)	62/103 (60,2)
Zyklus 5, Tag 1	69/140 (49,3)	54/98 (55,1)

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

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
Zyklus 6, Tag 1	72/136 (52,9)	53/95 (55,8)
Zyklus 7, Tag 1	67/130 (51,5)	52/90 (57,8)
Zyklus 8, Tag 1	68/125 (54,4)	53/89 (59,6)
Zyklus 9, Tag 1	65/119 (54,6)	50/85 (58,8)
Zyklus 10, Tag 1	55/117 (47,0)	43/83 (51,8)
Zyklus 11, Tag 1	50/112 (44,6)	41/81 (50,6)
Zyklus 12, Tag 1	54/106 (50,9)	43/76 (56,6)
Zyklus 13, Tag 1	2/105 (1,9)	2/75 (2,7)
Zyklus 14, Tag 1	1/100 (1,0)	1/73 (1,4)
Zyklus 15, Tag 1	41/96 (42,7)	34/70 (48,6)
Zyklus 16, Tag 1	1/90 (1,1)	1/65 (1,5)
Zyklus 18, Tag 1	20/51 (39,2)	18/39 (46,2)
Zyklus 21, Tag 1	5/10 (50,0)	5/10 (50,0)
Zyklus 24, Tag 1	2/3 (66,7)	2/3 (66,7)
EoT	56/170 (32,9)	34/116 (29,3)
Follow-up	21/170 (12,4)	14/116 (12,1)
Globaler Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität		
<i>Baseline</i>	168/170 (98,8)	114/116 (98,3)
Zyklus 1, Tag 15	136/169 (80,5)	94/116 (81,0)
Zyklus 2, Tag 1	122/166 (73,5)	86/114 (75,4)
Zyklus 2, Tag 15	100/160 (62,5)	71/112 (63,4)
Zyklus 3, Tag 1	99/152 (65,1)	68/107 (63,6)
Zyklus 3, Tag 15	77/147 (52,4)	54/104 (51,9)
Zyklus 4, Tag 1	85/145 (58,6)	62/103 (60,2)
Zyklus 5, Tag 1	69/140 (49,3)	54/98 (55,1)
Zyklus 6, Tag 1	72/136 (52,9)	53/95 (55,8)
Zyklus 7, Tag 1	67/130 (51,5)	52/90 (57,8)
Zyklus 8, Tag 1	68/125 (54,4)	53/89 (59,6)
Zyklus 9, Tag 1	65/119 (54,6)	50/85 (58,8)
Zyklus 10, Tag 1	55/117 (47,0)	43/83 (51,8)
Zyklus 11, Tag 1	50/112 (44,6)	41/81 (50,6)
Zyklus 12, Tag 1	54/106 (50,9)	43/76 (56,6)
Zyklus 13, Tag 1	2/105 (1,9)	2/75 (2,7)
Zyklus 14, Tag 1	1/100 (1,0)	1/73 (1,4)

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
Zyklus 15, Tag 1	41/96 (42,7)	34/70 (48,6)
Zyklus 16, Tag 1	1/90 (1,1)	1/65 (1,5)
Zyklus 18, Tag 1	20/51 (39,2)	18/39 (46,2)
Zyklus 21, Tag 1	5/10 (50,0)	5/10 (50,0)
Zyklus 24, Tag 1	2/3 (66,7)	2/3 (66,7)
EoT	56/170 (32,9)	34/116 (29,3)
Follow-up	21/170 (12,4)	14/116 (12,1)
Quelle: (108) Datenschnitt: 14.03.2023 a: Anzahl der erwartbaren Patient:innen im PRO-Analysis-Set. EORTC QLQ-C30: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30</i> ; EoT: <i>End of Treatment</i> ; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Rücklauf; PRO: Patientenberichteter Endpunkt (<i>Patient-Reported Outcome</i>)		

Maßgebliche Analysen

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala für den globalen Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 169)	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 115)
Körperliche Funktion		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	111 (65,7)	77 (67,0)
Zensierte Patient:innen, n (%)	58 (34,3)	38 (33,0)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	1,41 [0,95; 1,91]	1,41 [0,95; 1,91]
Rollenfunktion		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	123 (72,8)	83 (72,2)
Zensierte Patient:innen, n (%)	46 (27,2)	32 (27,8)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	1,08 [0,95; 1,51]	1,22 [0,72; 2,04]

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 169)	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 115)
Emotionale Funktion		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	73 (43,2)	50 (43,5)
Zensierte Patient:innen, n (%)	96 (56,8)	65 (56,5)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	13,31 [2,33; NA]	NA [1,87; NA]
Kognitive Funktion		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	97 (57,4)	67 (58,3)
Zensierte Patient:innen, n (%)	72 (42,6)	48 (41,7)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	2,76 [1,84; 5,65]	2,92 [1,54; 6,51]
Soziale Funktion		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	111 (65,7)	77 (67,0)
Zensierte Patient:innen, n (%)	58 (34,3)	38 (33,0)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	1,51 [1,22; 2,37]	1,51 [1,02; 2,27]
Globaler Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	105 (62,1)	74 (64,3)
Zensierte Patient:innen, n (%)	64 (37,9)	41 (35,7)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	1,87 [1,41; 2,92]	1,45 [0,95; 2,79]
Quelle: (108)		
Datenschnitt: 14.03.2023		
a: Anzahl der Patient:innen im PRO-Analysis-Set.		
EORTC QLQ-C30: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; NA: Nicht erreicht (<i>Not Applicable</i>); PRO: Patientenberichteter Endpunkt (<i>Patient-Reported Outcome</i>)		

Kohorte A

Bis zum Datenschnitt zeigte sich bei 67 % der Patient:innen der Kohorte A eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Skala körperliche Funktion. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 1,41 [0,95; 1,91] Monate geschätzt. Eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Skala Rollenfunktion zeigte sich bei 72 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 1,22 [0,72; 2,04] Monate geschätzt. Bei 44 % der Patient:innen der Kohorte A zeigte sich eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte

in der Skala emotionale Funktion. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht. Bei 58 % der Patient:innen der Kohorte A zeigte sich eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Skala kognitive Funktion. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 2,92 [1,54; 6,51] Monate geschätzt. Eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Skala soziale Funktion zeigte sich bei 67 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 1,51 [1,02; 2,27] Monate geschätzt. Eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Skala für den globalen Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich bei 64 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 1,45 [0,95; 2,79] Monate geschätzt.

Gesamtpopulation

Bis zum Datenschnitt zeigte sich bei 66 % der Patient:innen der Gesamtpopulation eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Skala körperliche Funktion. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 1,41 [0,95; 1,91] Monate geschätzt. Eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Skala Rollenfunktion zeigte sich bei 72 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 1,08 [0,95; 1,51] Monate geschätzt. Bei 43 % der Patient:innen der Gesamtpopulation zeigte sich eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Skala emotionale Funktion. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 13,31 [2,33; NA] Monate geschätzt. Bei 57 % der Patient:innen der Gesamtpopulation zeigte sich eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Skala kognitive Funktion. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 2,76 [1,84; 5,65] Monate geschätzt. Eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Skala soziale Funktion zeigte sich bei 66 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 1,51 [1,22; 2,37] Monate geschätzt. Eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Skala für den globalen Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich bei 62 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 1,87 [1,41; 2,92] Monate geschätzt.

Supportive Analysen

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala für den globalen Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität; supportive MMRM-Analyse) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
Körperliche Funktion		
<i>Baseline</i>		
Patient:innen mit Erhebung	168	114
MW (SD)	72,738 (21,6895)	73,099 (20,7230)
Mittlere Veränderung zu <i>Baseline</i>		
Patient:innen in der Analyse	169	115
LS-MW (SE)	-1,287 (1,1572)	-1,070 (1,5088)
Rollenfunktion		
<i>Baseline</i>		
Patient:innen mit Erhebung	168	114
MW (SD)	69,742 (27,2760)	69,737 (26,4748)
Mittlere Veränderung zu <i>Baseline</i>		
Patient:innen in der Analyse	169	115
LS-MW (SE)	-4,368 (1,4292)	-4,195 (1,8627)
Emotionale Funktion		
<i>Baseline</i>		
Patient:innen mit Erhebung	168	114
MW (SD)	77,183 (19,9850)	76,901 (21,0362)
Mittlere Veränderung zu <i>Baseline</i>		
Patient:innen in der Analyse	169	115
LS-MW (SE)	1,395 (1,0343)	1,187 (1,3157)
Kognitive Funktion		
<i>Baseline</i>		
Patient:innen mit Erhebung	168	114
MW (SD)	82,738 (19,2069)	82,164 (19,7973)
Mittlere Veränderung zu <i>Baseline</i>		
Patient:innen in der Analyse	169	115
LS-MW (SE)	0,500 (1,0327)	0,394 (1,1646)

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
Soziale Funktion		
<i>Baseline</i>		
Patient:innen mit Erhebung	168	114
MW (SD)	73,214 (25,3410)	72,807 (23,9081)
Mittlere Veränderung zu <i>Baseline</i>		
Patient:innen in der Analyse	169	115
LS-MW (SE)	-2,101 (1,3946)	-1,567 (1,7630)
Globaler Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität		
<i>Baseline</i>		
Patient:innen mit Erhebung	168	114
MW (SD)	60,218 (20,2221)	61,038 (19,2182)
Mittlere Veränderung zu <i>Baseline</i>		
Patient:innen in der Analyse	169	115
LS-MW (SE)	-2,555 (1,2512)	-2,581 (1,5298)
Quelle: (108) Datenschnitt: 14.03.2023 EORTC QLQ-C30: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30</i> ; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i> ; MW: Mittelwert; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>)		

Kohorte A

In der Skala körperliche Funktion betrug der MW (SD) zu *Baseline* in Kohorte A 73,099 (20,7230) Punkte. Zum Datenschnitt wurde die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) auf -1,070 (1,5088) Punkte geschätzt. In der Skala Rollenfunktion betrug der MW (SD) zu *Baseline* in Kohorte A 69,737 (26,4748) Punkte. Die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) wurde auf -4,195 (1,8627) Punkte geschätzt. In der Skala emotionale Funktion betrug der MW (SD) zu *Baseline* in Kohorte A 76,901 (21,0362) Punkte. Die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) wurde auf 1,187 (1,3157) Punkte geschätzt. In der Skala kognitive Funktion betrug der MW (SD) zu *Baseline* in Kohorte A 82,164 (19,7973) Punkte. Die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) wurde auf 0,394 (1,1646) Punkte geschätzt. In der Skala soziale Funktion betrug der MW (SD) zu *Baseline* in Kohorte A 72,807 (23,9081) Punkte. Die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) wurde auf -1,567 (1,7630) Punkte geschätzt. In der Skala für den globalen Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität betrug der MW (SD) zu *Baseline* in Kohorte A 61,038 (19,2182) Punkte. Die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) wurde auf -2,581 (1,5298) Punkte geschätzt.

Gesamtpopulation

In der Skala körperliche Funktion betrug der MW (SD) zu *Baseline* in der Gesamtpopulation 72,738 (21,6895) Punkte. Zum Datenschnitt wurde die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) auf -1,287 (1,1572) Punkte geschätzt. In der Skala Rollenfunktion betrug der MW (SD) zu *Baseline* in der Gesamtpopulation 69,742 (27,2760) Punkte. Die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) wurde auf -4,368 (1,4292) Punkte geschätzt. In der Skala emotionale Funktion betrug der MW (SD) zu *Baseline* in der Gesamtpopulation 77,183 (19,9850) Punkte. Die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) wurde auf 1,395 (1,0343) Punkte geschätzt. In der Skala kognitive Funktion betrug der MW (SD) zu *Baseline* in der Gesamtpopulation 82,738 (19,2069) Punkte. Die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) wurde auf 0,500 (1,0327) Punkte geschätzt. In der Skala soziale Funktion betrug der MW (SD) zu *Baseline* in der Gesamtpopulation 73,214 (25,3410) Punkte. Die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) wurde auf -2,101 (1,3946) Punkte geschätzt. In der Skala für den globalen Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität betrug der MW (SD) zu *Baseline* in der Gesamtpopulation 60,218 (20,2221) Punkte. Die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) wurde auf -2,555 (1,2512) Punkte geschätzt.

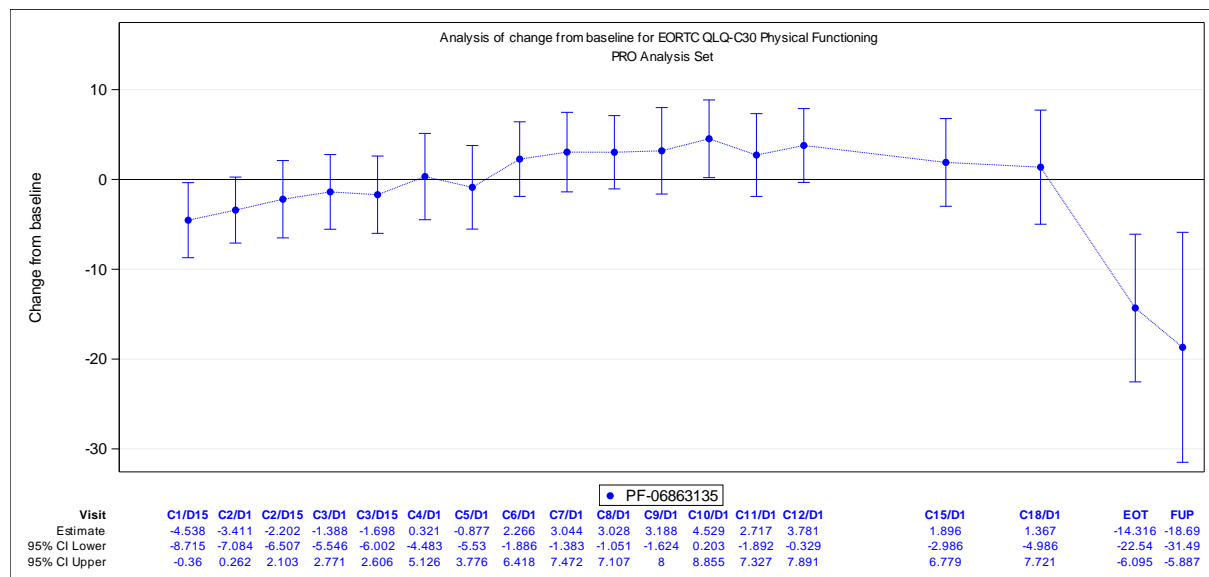


Abbildung 4-37: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

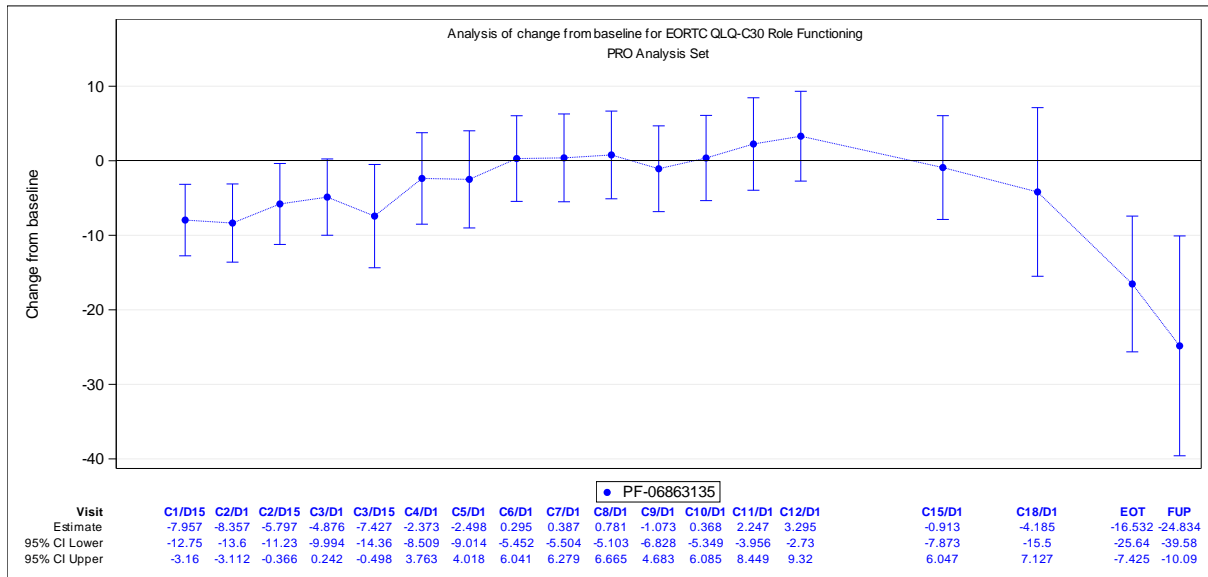


Abbildung 4-38: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

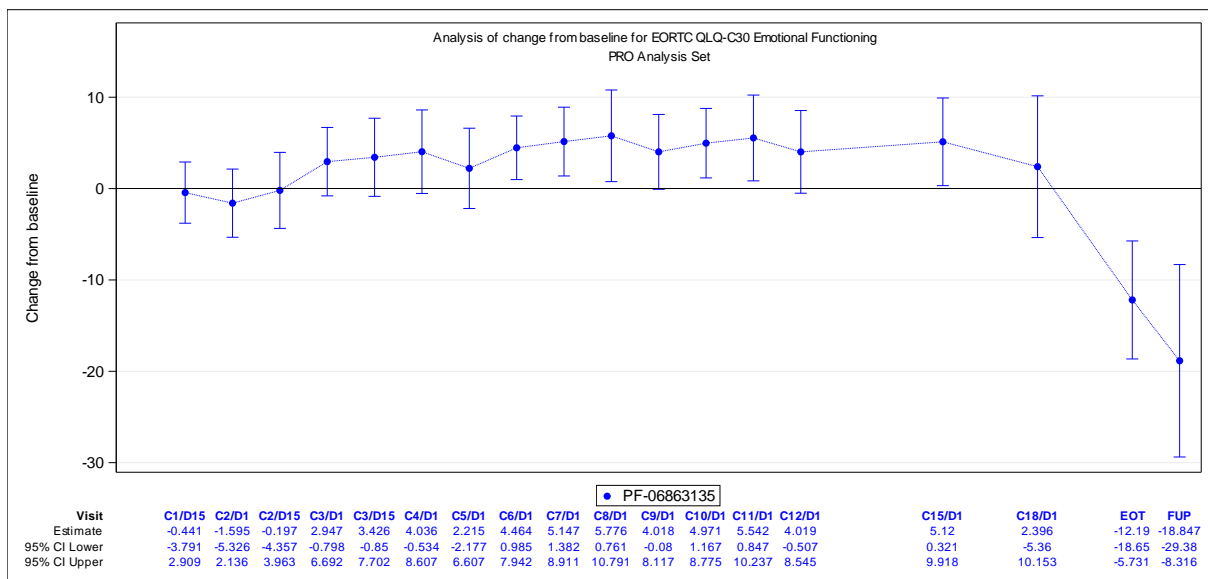


Abbildung 4-39: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

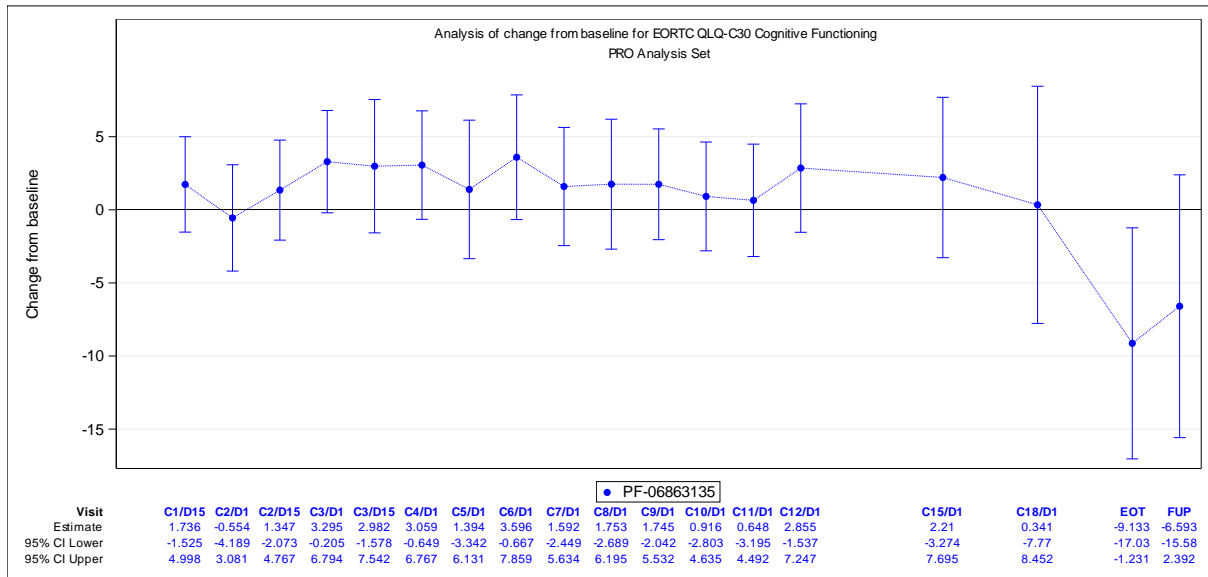


Abbildung 4-40: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

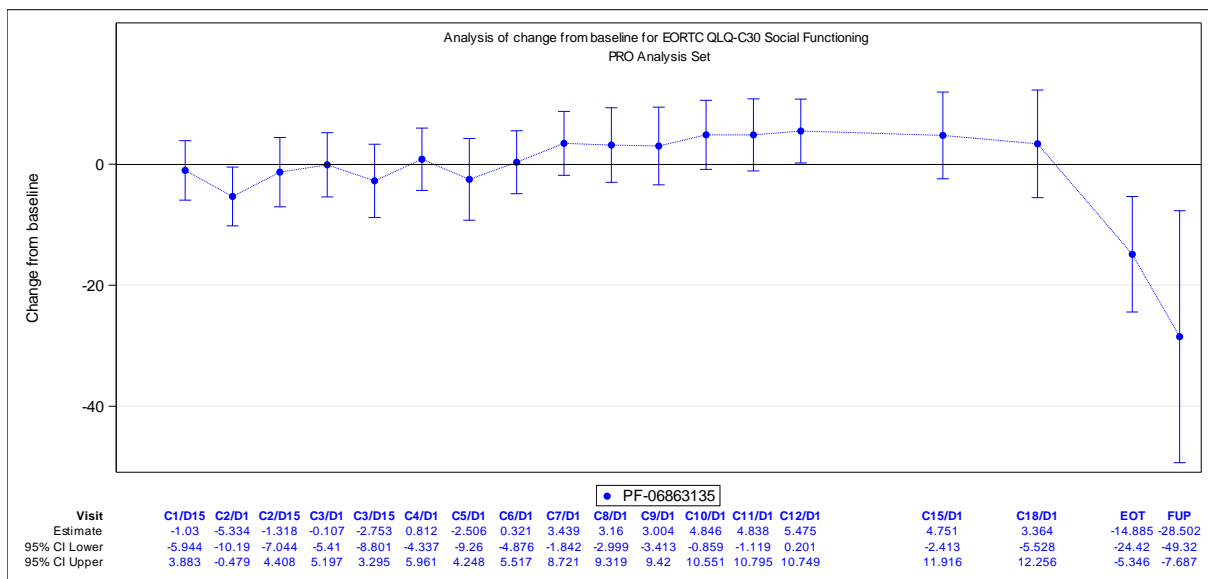


Abbildung 4-41: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

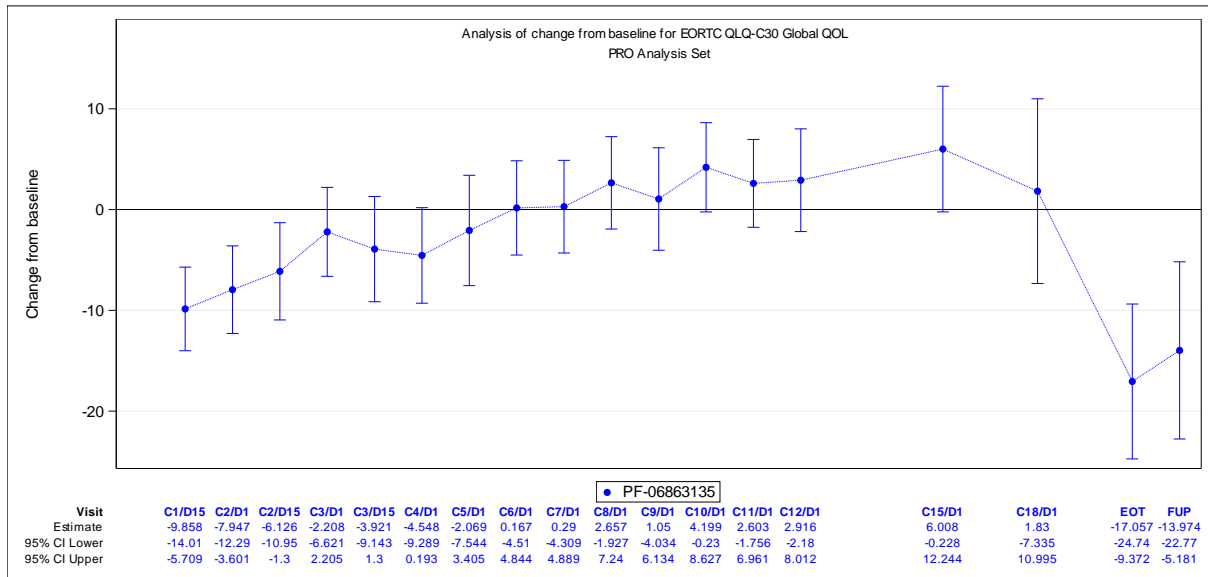


Abbildung 4-42: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala für den globalen Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (108)

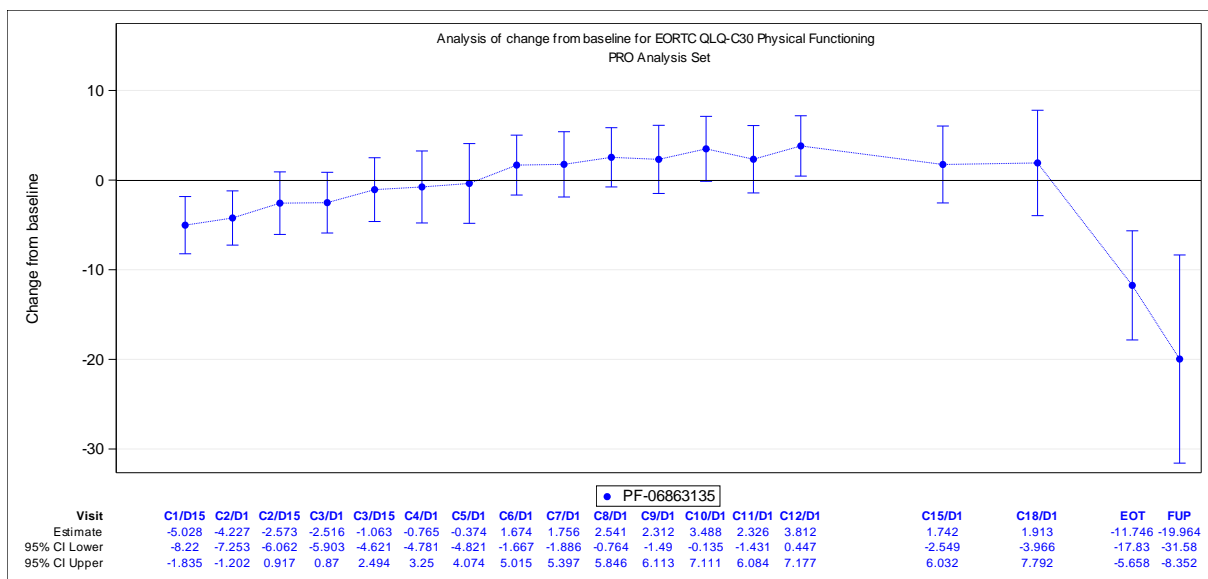


Abbildung 4-43: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (108)

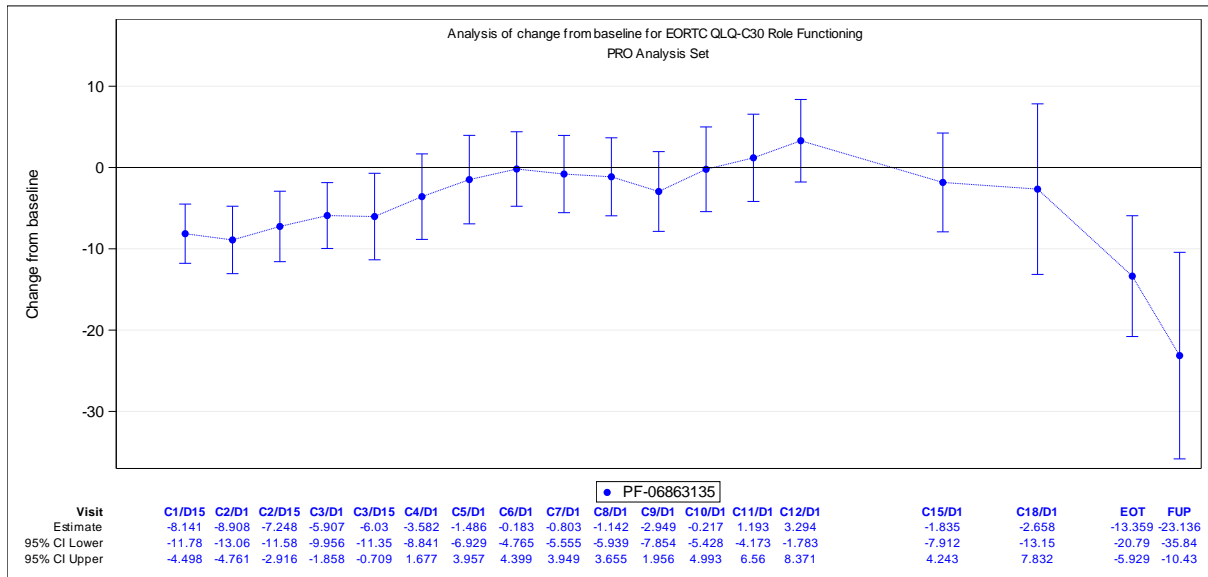


Abbildung 4-44: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

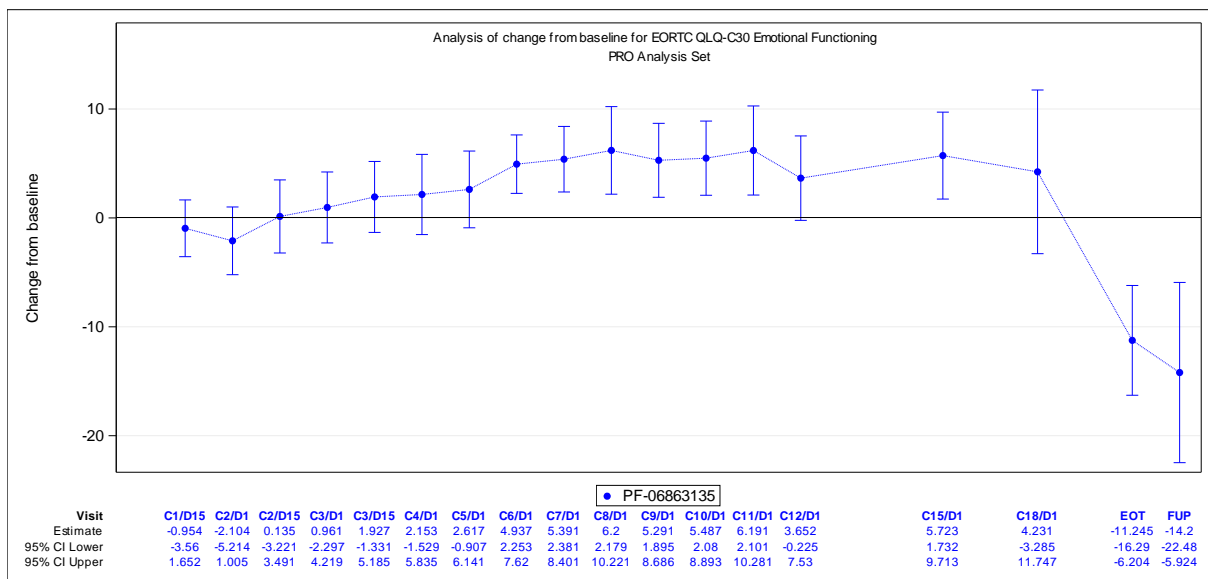


Abbildung 4-45: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

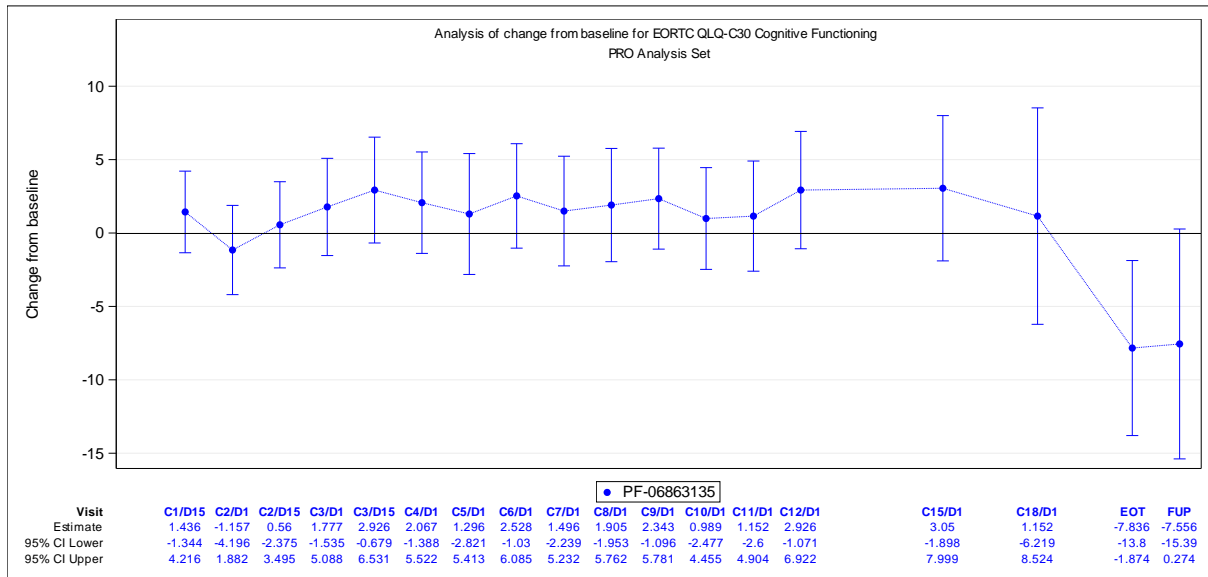


Abbildung 4-46: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

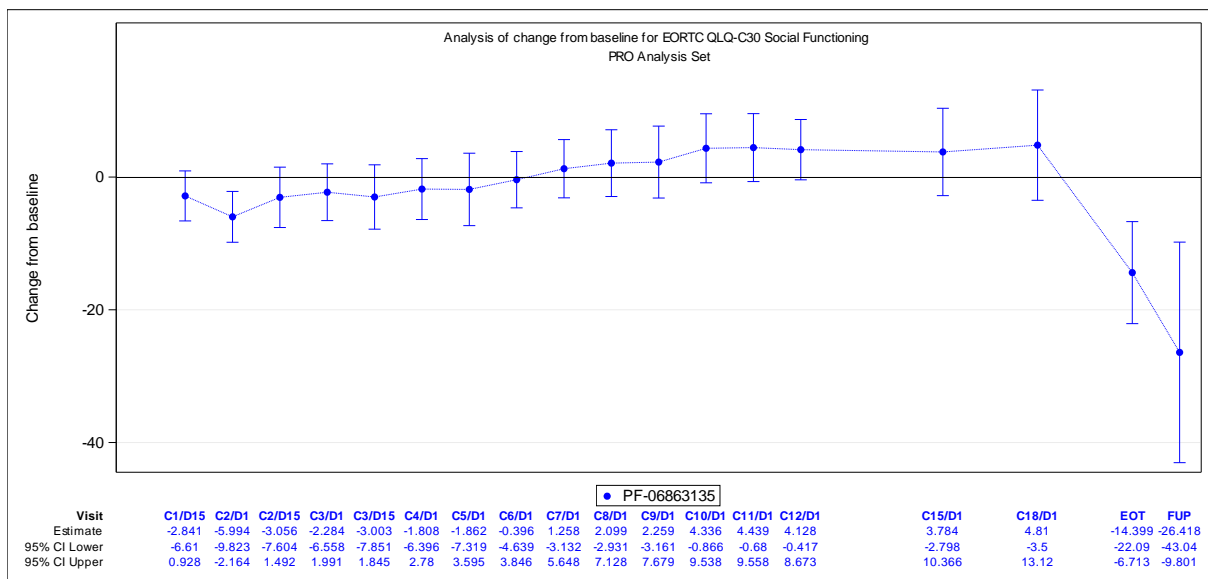


Abbildung 4-47: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

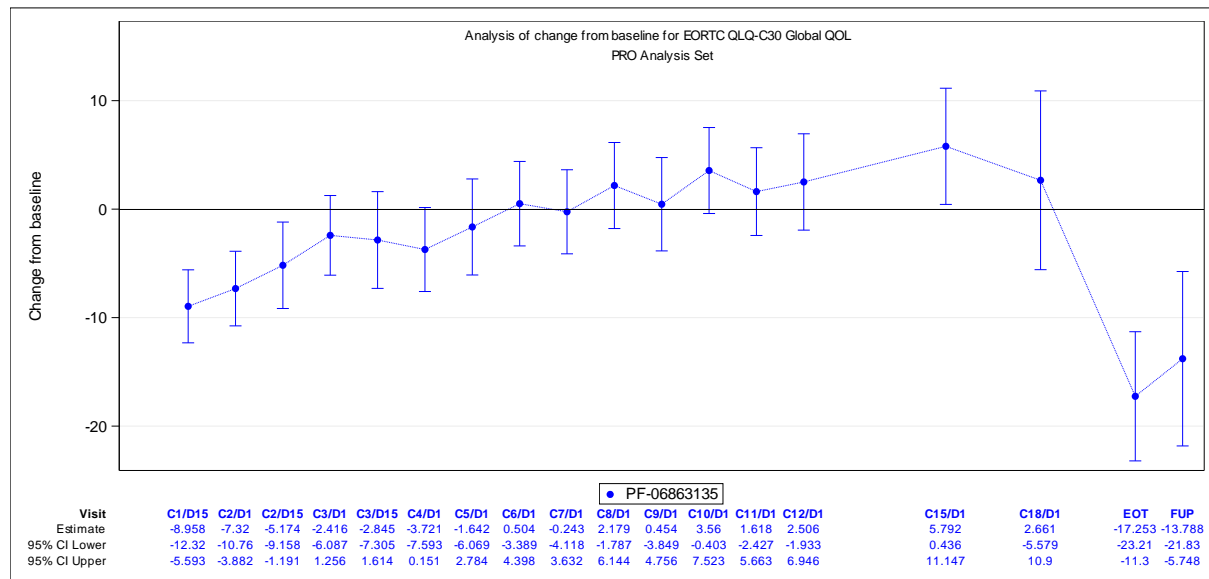


Abbildung 4-48: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala für den globalen Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

Kohorte A

Anhand der Verlaufskurven der mittleren Veränderung zu *Baseline* zeigte sich, dass die Patient:innen der Kohorte A zu den frühen Erhebungszeitpunkten Verschlechterungen in den Skalen körperliche Funktion, Rollenfunktion, soziale Funktion und in der Skala für den globalen Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität berichteten, die im Verlauf der Behandlung aber nicht dauerhaft waren. Gemäß der Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* wurden in den Skalen emotionale Funktion und kognitive Funktion bereits nach Behandlungsbeginn Verbesserungen berichtet.

Gesamtpopulation

Anhand der Verlaufskurven der mittleren Veränderung zu *Baseline* zeigte sich, dass die Patient:innen der Gesamtpopulation zu den frühen Erhebungszeitpunkten Verschlechterungen in den Skalen körperliche Funktion, Rollenfunktion, soziale Funktion und in der Skala für den globalen Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität berichteten, die im Verlauf der Behandlung aber nicht dauerhaft waren. Gemäß der Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* wurden in den Skalen emotionale Funktion und kognitive Funktion bereits nach Behandlungsbeginn Verbesserungen berichtet.

4.3.2.3.3.2 Krankheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-MY20 (Funktionskalen) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-101: Operationalisierung von EORTC QLQ-MY20 (Funktionskalen) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MagnetisMM-3	<p><u>Definition:</u></p> <p>Der EORTC QLQ-MY20 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der krankheitsspezifischen Symptomatik und Lebensqualität von Patient:innen mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten. Der Fragebogen umfasst insgesamt 20 Fragen. 4 Fragen werden zu den Funktionskalen Zukunftsperspektive und Körperwahrnehmung zusammengefasst, die der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität zuzuordnen sind.</p> <p>Höhere Werte in den Funktionskalen repräsentieren höhere Level an Funktion und Lebensqualität.</p> <p><u>Datenerhebung:</u></p> <p>Der Fragebogen wurde von den Patient:innen selbst zur <i>Baseline</i>-Visite, an Tag 15 des 1., 2. und 3. Behandlungszyklus, ab dem 2. Behandlungszyklus an Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus vor der Behandlung sowie zur Abschluss- und <i>Follow-up</i>-Visite ausgefüllt. Nach einem Jahr wurde der Fragebogen an Tag 1 jedes 3. Behandlungszyklus ausgefüllt.</p> <p><u>Datenanalyse:</u></p> <p>Der relevante Datenschnitt für die Analysen zum EORTC QLQ-MY20 war der 14.03.2023.</p> <p><i>Maßgebliche Analysen anhand der PRO-Population:</i></p> <p>Für die Funktionskalen wurde jeweils die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte gegenüber <i>Baseline</i> betrachtet.</p> <p>Die Analysen erfolgten deskriptiv im <i>PRO-Analysis-Set</i>, das alle Patient:innen umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhalten haben und für die eine <i>Baseline</i>- und mindestens eine <i>Post-Baseline</i>-PRO-Bewertung vorliegt. Es wurden die Ergebnisse für die Gesamtpopulation sowie für Kohorte A berichtet.</p> <p>Dargestellt wurden die Anzahl der Patient:innen unter Risiko, die Anzahl und der Anteil der Patient:innen mit Ereignis (erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte gegenüber <i>Baseline</i>), die Anzahl und der Anteil der zensierten Patient:innen sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode und das zugehörige 95 %-KI anhand der Brookmeyer und Crowley-Methode berechnet.</p> <p>Zusätzlich wurden Kaplan-Meier-Kurven inklusive Angabe der Patientenzahl, die zu den ausgewählten Studienzeitpunkten unter Risiko standen, erstellt und in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p><u>Zensierungsgründe:</u></p> <p>Patient:innen, bei denen bis zum Zeitpunkt der Analyse kein Ereignis (erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte gegenüber <i>Baseline</i>) eintrat, wurden zum Zeitpunkt der letzten PRO-Bewertung zensiert.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><i>Supportive Analyse anhand der PRO-Population:</i> Folgende Analyse wurde supportiv durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mittlere Veränderung zu <i>Baseline</i> anhand einer MMRM-Analyse <p>Dargestellt wurden die Anzahl der analysierten Patient:innen, MW mit SD zu <i>Baseline</i> und die mittlere Veränderung anhand des LS-MW mit SE zu jeder Visite.</p> <p>Das MMRM mit unstrukturierter Kovarianz-Matrix beinhaltet die festen Effekte Alter (< 65 vs. ≥ 65), Geschlecht (männlich vs. weiblich), ECOG <i>Performance Status</i> (0 vs. ≥ 1), EMD (ja vs. nein), hohes zytogenetisches Risiko (ja vs. nein), vorherige BCMA-Behandlung (ja vs. nein) und Zeit (Visite) sowie den entsprechenden <i>Baseline</i>-Wert als Kovariable.</p> <p>Zusätzlich wurden die Verlaufsbeobachtungen grafisch dargestellt.</p>
<p>BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (<i>B-Cell Maturation Antigen</i>); ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; EMD: Extramedulläre Erkrankung (<i>Extramedullary Disease</i>); KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: Gemischte Modelle mit wiederholten Messungen (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>); MW: Mittelwert; PRO: Patientenberichteter Endpunkt (<i>Patient Reported Outcome</i>); EORTC QLQ-MY20: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma Module 20</i>; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>)</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-MY20 (Funktionsskalen) in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MagnetisMM-3	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
<p>^a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.</p> <p>EORTC QLQ-MY20: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life – Multiple Myeloma Module 20</i>; ITT: <i>Intention to Treat</i></p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie MagnetisMM-3 um eine einarmige Studie handelt, wurde entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-103: Rücklaufquoten für EORTC QLQ-MY20 (Funktionsskalen) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
Zukunftsperspektive		
<i>Baseline</i>	168/170 (98,8)	114/116 (98,3)
Zyklus 1, Tag 15	130/169 (76,9)	90/116 (77,6)
Zyklus 2, Tag 1	121/166 (72,9)	85/114 (74,6)
Zyklus 2, Tag 15	98/160 (61,3)	70/112 (62,5)
Zyklus 3, Tag 1	97/152 (63,8)	67/107 (62,6)
Zyklus 3, Tag 15	78/147 (53,1)	55/104 (52,9)
Zyklus 4, Tag 1	85/145 (58,6)	62/103 (60,2)
Zyklus 5, Tag 1	70/140 (50,0)	55/98 (56,1)
Zyklus 6, Tag 1	72/136 (52,9)	54/95 (56,8)
Zyklus 7, Tag 1	67/130 (51,5)	53/90 (58,9)
Zyklus 8, Tag 1	68/125 (54,4)	53/89 (59,6)
Zyklus 9, Tag 1	65/119 (54,6)	50/85 (58,8)
Zyklus 10, Tag 1	54/117 (46,2)	42/83 (50,6)
Zyklus 11, Tag 1	51/112 (45,5)	42/81 (51,9)
Zyklus 12, Tag 1	55/106 (51,9)	44/76 (57,9)
Zyklus 13, Tag 1	2/105 (1,9)	2/75 (2,7)
Zyklus 14, Tag 1	2/100 (2,0)	2/73 (2,7)
Zyklus 15, Tag 1	41/96 (42,7)	34/70 (48,6)
Zyklus 16, Tag 1	2/90 (2,2)	2/65 (3,1)
Zyklus 18, Tag 1	20/51 (39,2)	18/39 (46,2)
Zyklus 21, Tag 1	5/10 (50,0)	5/10 (50,0)
Zyklus 24, Tag 1	2/3 (66,7)	2/3 (66,7)
EoT	56/170 (32,9)	34/116 (29,3)
<i>Follow-up</i>	21/170 (12,4)	14/116 (12,1)
Körperwahrnehmung		
<i>Baseline</i>	168/170 (98,8)	114/116 (98,3)
Zyklus 1, Tag 15	130/169 (76,9)	90/116 (77,6)

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
Zyklus 2, Tag 1	121/166 (72,9)	85/114 (74,6)
Zyklus 2, Tag 15	98/160 (61,3)	70/112 (62,5)
Zyklus 3, Tag 1	97/152 (63,8)	67/107 (62,6)
Zyklus 3, Tag 15	78/147 (53,1)	55/104 (52,9)
Zyklus 4, Tag 1	85/145 (58,6)	62/103 (60,2)
Zyklus 5, Tag 1	70/140 (50,0)	55/98 (56,1)
Zyklus 6, Tag 1	72/136 (52,9)	54/95 (56,8)
Zyklus 7, Tag 1	67/130 (51,5)	53/90 (58,9)
Zyklus 8, Tag 1	68/125 (54,4)	53/89 (59,6)
Zyklus 9, Tag 1	65/119 (54,6)	50/85 (58,8)
Zyklus 10, Tag 1	54/117 (46,2)	42/83 (50,6)
Zyklus 11, Tag 1	51/112 (45,5)	42/81 (51,9)
Zyklus 12, Tag 1	55/106 (51,9)	44/76 (57,9)
Zyklus 13, Tag 1	2/105 (1,9)	2/75 (2,7)
Zyklus 14, Tag 1	2/100 (2,0)	2/73 (2,7)
Zyklus 15, Tag 1	41/96 (42,7)	34/70 (48,6)
Zyklus 16, Tag 1	2/90 (2,2)	2/65 (3,1)
Zyklus 18, Tag 1	20/51 (39,2)	18/39 (46,2)
Zyklus 21, Tag 1	5/10 (50,0)	5/10 (50,0)
Zyklus 24, Tag 1	2/3 (66,7)	2/3 (66,7)
EoT	56/170 (32,9)	34/116 (29,3)
Follow-up	21/170 (12,4)	14/116 (12,1)
<p>Quelle: (108) Datenschnitt: 14.03.2023 a: Anzahl der erwartbaren Patient:innen im PRO-Analysis-Set. EORTC QLQ-MY20: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma Module 20</i>; EoT: <i>End of Treatment</i>; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Rücklauf; PRO: <i>Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome)</i></p>		

Maßgebliche Analysen

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 (Funktionskalen; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 167)	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 113)
Zukunftsperspektive		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	45 (26,9)	28 (24,8)
Zensierte Patient:innen, n (%)	122 (73,1)	85 (75,2)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Körperwahrnehmung		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	68 (40,7)	46 (40,7)
Zensierte Patient:innen, n (%)	99 (59,3)	67 (59,3)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	16,43 [3,75; NA]	16,43 [2,92; NA]
Quelle: (108)		
Datenschnitt: 14.03.2023		
a: Anzahl der Patient:innen im PRO-Analysis-Set.		
EORTC QLQ-MY20: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma Module 20</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; NA: Nicht erreicht (<i>Not Applicable</i>); PRO: Patientenberichteter Endpunkt (<i>Patient Reported Outcome</i>)		

Kohorte A

Bis zum Datenschnitt zeigte sich bei 25 % der Patient:innen der Kohorte A eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte in der Skala Zukunftsperspektive. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht. Eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte in der Skala Krankheitssymptome zeigte sich bei 41 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 16,43 [2,92; NA] Monate geschätzt.

Gesamtpopulation

Bis zum Datenschnitt zeigte sich bei 27 % der Patient:innen der Gesamtpopulation eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte in der Skala Zukunftsperspektive. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht. Eine erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte in der Skala Körperwahrnehmung zeigte sich bei 41 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 16,43 [3,75; NA] Monate geschätzt.

Supportive Analysen

Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 (Funktionskalen; supportive MMRM-Analyse) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation	Elranatamab Kohorte A
Zukunftsperspektive		
<i>Baseline</i>		
Patient:innen mit Erhebung	168	114
MW (SD)	59,921 (22,9436)	59,649 (24,0299)
Mittlere Veränderung zu <i>Baseline</i>		
Patient:innen in der Analyse	167	113
LS-MW (SE)	6,693 (1,2349)	7,263 (1,5341)
Körperwahrnehmung		
<i>Baseline</i>		
Patient:innen mit Erhebung	168	114
MW (SD)	78,968 (28,3875)	79,825 (27,1991)
Mittlere Veränderung zu <i>Baseline</i>		
Patient:innen in der Analyse	167	113
LS-MW (SE)	-0,860 (1,4121)	-4,382 (1,7413)
Quelle: (108)		
Datenschnitt: 14.03.2023		
EORTC QLQ-MY20: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma Module 20</i> ; LS: <i>Least Squares</i> ; MW: <i>Mittelwert</i> ; N: <i>Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen</i> ; N: <i>Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen</i> ; n: <i>Anzahl der Patient:innen mit Ereignis</i> ; SD: <i>Standardabweichung (Standard Deviation)</i> ; SE: <i>Standardfehler (Standard Error)</i>		

Kohorte A

In der Skala Zukunftsperspektive betrug der MW (SD) zu *Baseline* in Kohorte A 59,649 (24,0299) Punkte. Zum Datenschnitt wurde die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) auf -0,860 (1,4121) Punkte geschätzt. In der Skala Körperwahrnehmung betrug der MW (SD) zu *Baseline* in Kohorte A 79,825 (27,1991) Punkte. Die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) wurde auf -4,382 (1,7413) Punkte geschätzt.

Gesamtpopulation

In der Skala Zukunftsperspektive betrug der MW (SD) zu *Baseline* in der Gesamtpopulation 59,921 (22,9436) Punkte. Zum Datenschnitt wurde die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) auf 6,693 (1,2349) Punkte geschätzt. In der Skala Körperwahrnehmung betrug der MW (SD)

zu *Baseline* in der Gesamtpopulation 78,968 (28,3875) Punkte. Die mittlere Veränderung zu *Baseline* (SE) wurde auf -1,287 (1,1572) Punkte geschätzt.

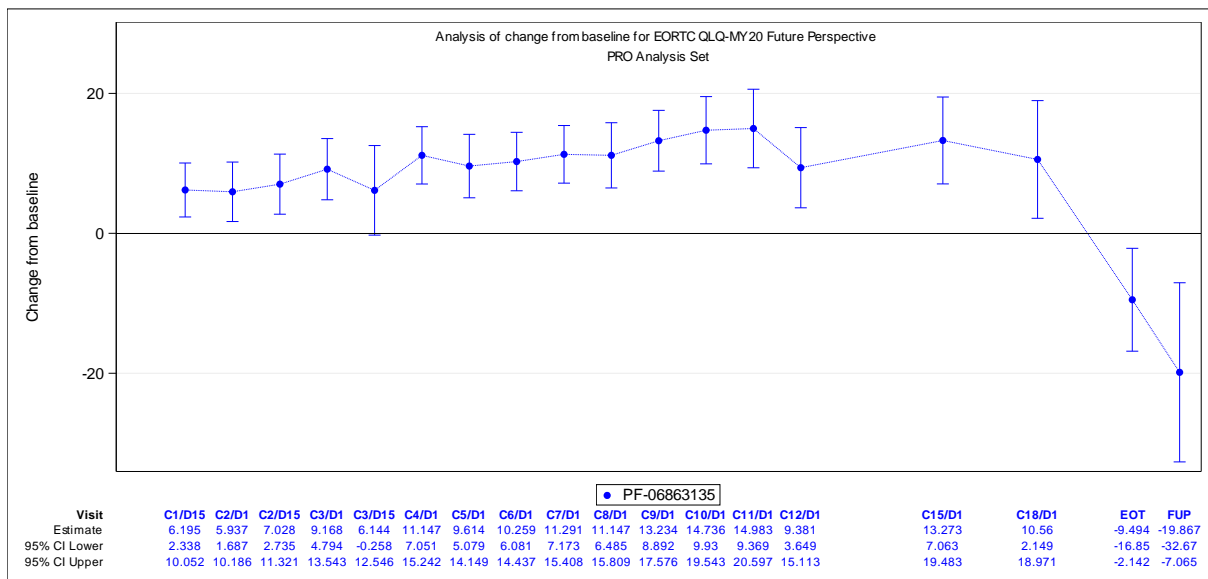


Abbildung 4-49: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Zukunftsperspektive des EORTC QLQ-MY20 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

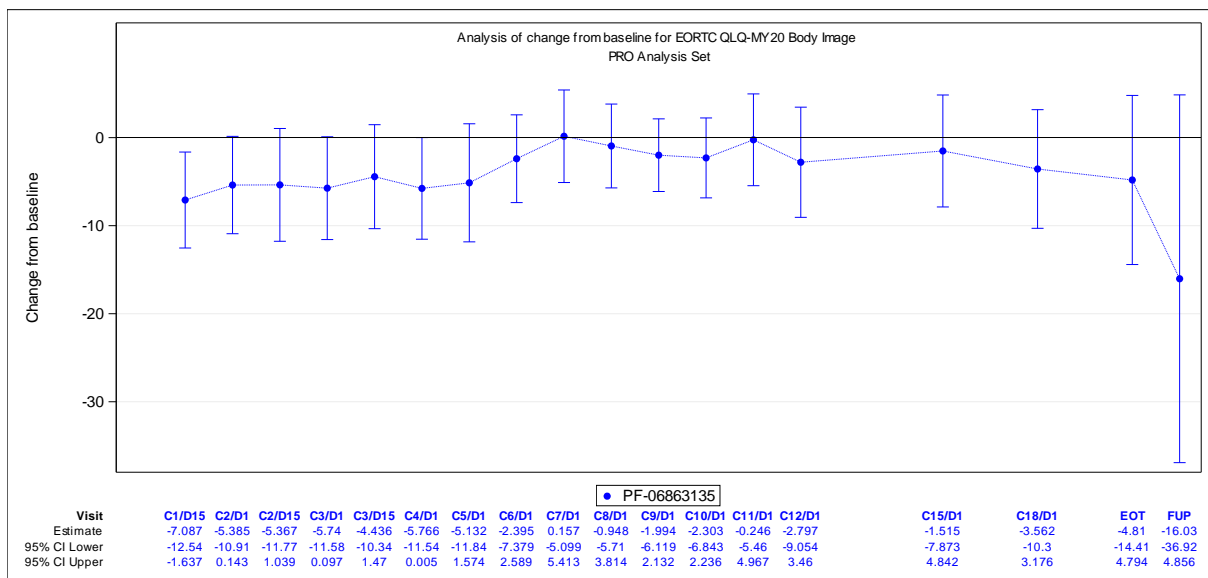


Abbildung 4-50: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Körperwahrnehmung des EORTC QLQ-MY20 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Kohorte A) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

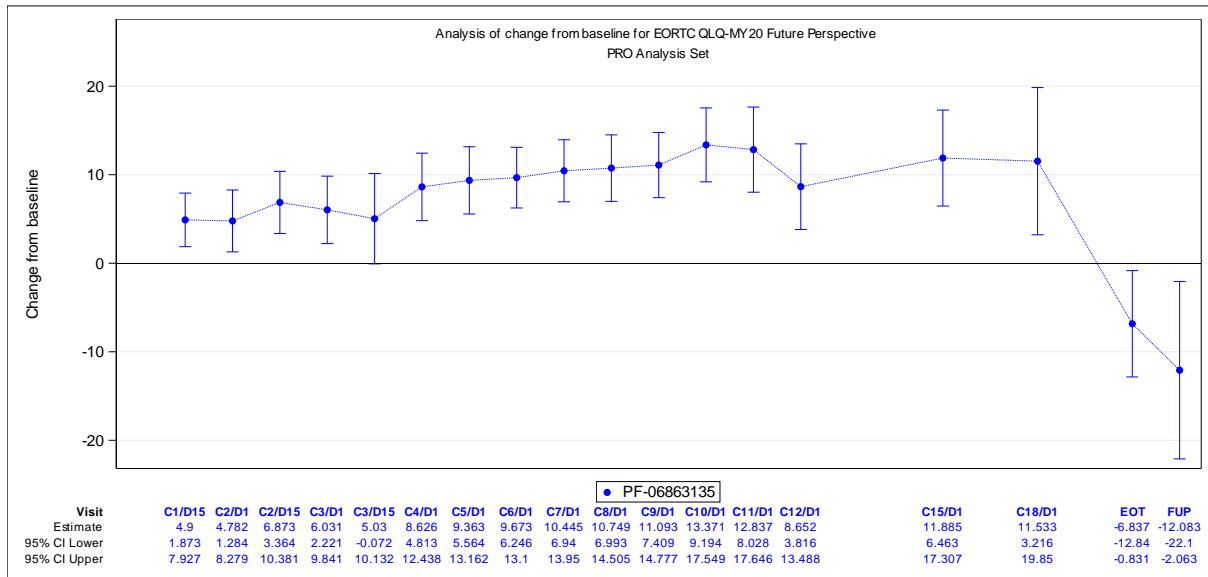


Abbildung 4-51: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Zukunftsperspektive des EORTC QLQ-MY20 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

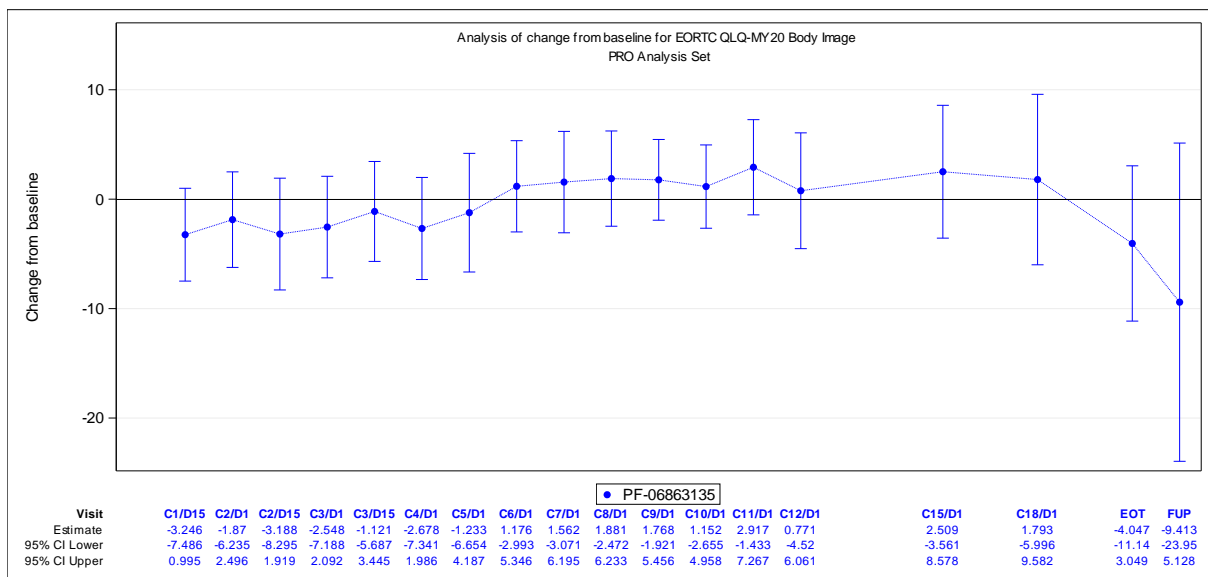


Abbildung 4-52: Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* (LS-MW [95 %-KI]) in der Skala Körperwahrnehmung des EORTC QLQ-MY20 aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3, Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: (108)

Kohorte A

Anhand der Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* zeigte sich, dass die Patient:innen der Gesamtpopulation über den Behandlungsverlauf hinweg Verbesserungen in

der Skala Zukunftsperspektive berichteten. Gemäß der Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* wurden in der Skala Körperwahrnehmung Verschlechterungen berichtet.

Gesamtpopulation

Anhand der Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* zeigte sich, dass die Patient:innen der Gesamtpopulation über den Behandlungsverlauf hinweg Verbesserungen in der Skala Zukunftsperspektive berichteten. Gemäß der Verlaufskurve der mittleren Veränderung zu *Baseline* wurden in der Skala Körperwahrnehmung zu den frühen Erhebungszeitpunkten Verschlechterungen berichtet, die im Verlauf der Behandlung aber nicht dauerhaft.

4.3.2.3.3.4 Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-106: Operationalisierung von Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MagnetisMM-3	<p>Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UE) erfolgte ab Studienbeginn bis zu 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (<i>Safety Follow-up</i>) oder dem Start einer neuen Anti-Tumor-Therapie minus 1 Tag. Die UE wurden standardisiert nach verbindlichen internationalen Standards (Gute klinische Praxis, <i>Good Clinical Practice</i>, [GCP]) erhoben und gemäß Version 25.0 des <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) kodiert.</p> <p>Zur Evaluierung der für die Bewertung relevanten Aspekte wurden die folgenden Endpunkte dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE jeglichen Schweregrads <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate • Häufige UE nach Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>, SOC) und bevorzugter Bezeichnung (<i>Preferred Term</i>, PT), die bei mindestens 10 % der Patient:innen aufgetreten sind. • Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate • Häufige schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach PT, die bei mindestens 5 % der Patient:innen aufgetreten sind. • Schwerwiegende UE (SUE) <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate • Häufige SUE nach PT, die bei mindestens 5 % der in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind. • UE, die zum Therapieabbruch führten <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate • Darstellung nach SOC und PT • UE, die zum Tod führten (CTCAE Grad 5) <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • UE, von besonderem Interesse jeweils als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad (schwer, schwerwiegend): <ul style="list-style-type: none"> • Zytokin-Freisetzungssyndrom (<i>Cytokine Release Syndrome</i>, CRS) • Immuneffektorzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom (<i>Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome</i>, ICANS) • Periphere Neuropathie <p><u>Datenanalyse:</u> Der relevante Datenschnitt für die Analysen zum Ansprechen war der 16.04.2023.</p> <p><i>Maßgebliche Analysen anhand der SAS-Population:</i> Für jeden Endpunkt wurde die Zeit bis zum ersten Ereignis betrachtet. Die Analysen erfolgten deskriptiv im SAS, das alle Patient:innen umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhalten haben. Es wurden die Ergebnisse für die Gesamtpopulation sowie für Kohorte A berichtet. Dargestellt wurden die Anzahl der Patient:innen unter Risiko, die Anzahl und der Anteil der Patient:innen mit Ereignis, die Anzahl und der Anteil der zensierten Patient:innen sowie das mediane Zeit bis zum Ereignis. Das mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode und das zugehörige 95 %-KI anhand der Brookmeyer und Crowley-Methode berechnet. Zusätzlich wurden Kaplan-Meier-Kurven inklusive Angabe der Patientenzahl, die zu den ausgewählten Studienzeitpunkten unter Risiko standen, erstellt und in Anhang 4-G dargestellt. Zensierungsgründe: Patient:innen, bei denen bis zum Zeitpunkt der Analyse kein Ereignis eintrat und Patient:innen, die verstorben waren bevor eine Ereignis eintrat, wurden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung zensiert.</p> <p><i>Sensitivitätsanalysen anhand der SAS-Population:</i> Folgende Sensitivitätsanalyse wurde zusätzlich durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtraten der UE jeglichen Schweregrads, schweren UE und SUE unter Berücksichtigung der Ereignisse, die auf das Fortschreiten der Grunderkrankung zurückzuführen sind <p>Die Analysen erfolgten analog zur maßgeblichen Analyse und sind in Anhang 4-G dargestellt.</p>
<p>CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (<i>Cytokine Release Syndrome</i>); CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; GCP: Gute klinische Praxis (<i>Good Clinical Practice</i>); ICANS: Immuneffektorzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom (<i>Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome</i>); KI: Konfidenzintervall; PT: Bevorzugte Bezeichnung (<i>Preferred Term</i>); MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i>; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MagnetisMM-3	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a

a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.
ITT: *Intention to Treat*

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie MagnetisMM-3 um eine einarmige Studie handelt, wurde entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-108: Ergebnisse für UE (Gesamtraten) aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 187)	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 123)
Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	187 (100)	123 (100)
Zensierte Patient:innen, n (%)	0	0
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	0,07 [0,03; 0,07]	0,07 [NA; NA]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	170 (90,9)	112 (91,1)
Zensierte Patient:innen, n (%)	17 (9,1)	11 (8,9)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	0,23 [0,13; 0,36]	0,26 [0,13; 0,49]

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 187)	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 123)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	140 (74,9)	93 (75,6)
Zensierte Patient:innen, n (%)	47 (25,1)	30 (24,4)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	2,17 [1,35; 4,21]	3,02 [1,77; 4,57]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	42 (22,5)	26 (21,1)
Zensierte Patient:innen, n (%)	145 (77,5)	97 (78,9)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten (CTCAE Grad 5)		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	42 (22,5)	25 (20,3)
Zensierte Patient:innen, n (%)	145 (77,5)	98 (79,7)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Quelle: (108) Datenschnitt: 16.04.2023 a: Anzahl der Patient:innen im SAS. CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; NA: Nicht erreicht (<i>Not Applicable</i>); SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Kohorte A

Bis zum Datenschnitt trat bei allen Patient:innen der Kohorte A mindestens ein UE jeglichen Schweregrads auf. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 0,07 [NA; NA] Monate geschätzt. Bei 91 % der Patient:innen der Kohorte A trat mindestens ein schweres UE auf. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 0,26 [0,13; 0,49] Monate geschätzt. Mindestens ein SUE trat bei 76 % der Patient:innen der Kohorte A auf. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 3,02 [1,77; 4,57] Monate geschätzt. Bei 21 % der Patient:innen der Kohorte A traten UE, die zum Therapieabbruch führten, auf. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde nicht erreicht. UE, die zum Tod führten, traten bei 20 % der Patient:innen der Kohorte A auf. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde nicht erreicht.

Gesamtpopulation

Bis zum Datenschnitt trat bei allen Patient:innen der Gesamtpopulation mindestens ein UE jeglichen Schweregrads auf. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 0,07 [0,03; 0,07]

Monate geschätzt. Bei 91 % der Patient:innen der Gesamtpopulation trat mindestens ein schweres UE auf. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 0,23 [0,13; 0,36] Monate geschätzt. Mindestens ein SUE trat bei 75 % der Patient:innen der Gesamtpopulation auf. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 2,17 [1,35; 4,21] Monate geschätzt. Bei 23 % der Patient:innen der Gesamtpopulation traten UE, die zum Therapieabbruch führten, auf. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde nicht erreicht. UE, die zum Tod führten, traten bei 23 % der Patient:innen der Gesamtpopulation auf. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde nicht erreicht.

Tabelle 4-109: Ergebnisse für UE, von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N^a = 187)	Elranatamab Kohorte A (N^a = 123)
Zytokin-Freisetzungssyndrom		
<i>Gesamtrate</i>		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	110 (58,8)	71 (57,7)
Zensierte Patient:innen, n (%)	77 (41,2)	52 (42,3)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	0,16 [0,10; 0,36]	0,16 [0,10; NA]
Differenziert nach Schweregrad: schwer (CTCAE Grad ≥ 3)		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	1 (0,5)	0
Zensierte Patient:innen, n (%)	186 (99,5)	123 (100)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Differenziert nach Schweregrad: schwerwiegend		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	23 (12,3)	16 (13,0)
Zensierte Patient:innen, n (%)	164 (87,7)	107 (87,0)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Immuneffektorzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom		
<i>Gesamtrate</i>		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	8 (4,3)	6 (4,9)
Zensierte Patient:innen, n (%)	179 (95,7)	117 (95,1)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 187)	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 123)
Differenziert nach Schweregrad: schwer		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	2 (1,1)	0
Zensierte Patient:innen, n (%)	185 (98,9)	123 (100)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Differenziert nach Schweregrad: schwerwiegend		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	2 (1,1)	0
Zensierte Patient:innen, n (%)	185 (98,9)	123 (100)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Periphere Neuropathie		
Gesamtrate		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	39 (20,9)	26 (21,1)
Zensierte Patient:innen, n (%)	148 (79,1)	97 (78,9)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Differenziert nach Schweregrad: schwer (CTCAE Grad ≥ 3)		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	3 (1,6)	2 (1,6)
Zensierte Patient:innen, n (%)	184 (98,4)	121 (98,4)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Differenziert nach Schweregrad: schwerwiegend		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	2 (1,1)	1 (0,8)
Zensierte Patient:innen, n (%)	185 (98,9)	122 (99,2)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Quelle: (108)		
Datenschnitt: 16.04.2023		
a: Anzahl der Patient:innen im SAS.		
CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; NA: Nicht erreicht (<i>Not Applicable</i>); SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Kohorte A

Bis zum Datenschnitt trat bei 58 % der Patient:innen der Kohorte A mindestens ein Zytokin-Freisetzungssyndrom auf. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 0,16 [0,10; NA] Monate geschätzt. Keines der Ereignisse war schwer und nur wenige Ereignisse waren schwerwiegend (13 %). Bei 5 % der Patient:innen der Kohorte A trat mindestens ein immunoeffektorzellosoziiertes Neurotoxizitätssyndrom auf. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde nicht erreicht. Keines der Ereignisse war schwer oder schwerwiegend. Mindestens eine periphere Neuropathie trat bei 21 % der Patient:innen der Kohorte A auf. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde nicht erreicht. Nur wenige Ereignisse waren schwer (2 %) oder schwerwiegend (<1 %).

Gesamtpopulation

Bis zum Datenschnitt trat bei 59 % der Patient:innen der Gesamtpopulation mindestens ein Zytokin-Freisetzungssyndrom auf. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 0,16 [0,10; 0,36] Monate geschätzt. Nur wenige Ereignisse waren schwer (Inzidenz: <1 %) oder schwerwiegend (12 %). Bei 4 % der Patient:innen der Gesamtpopulation trat mindestens ein immunoeffektorzellosoziiertes Neurotoxizitätssyndrom auf. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht. Nur wenige Ereignisse waren schwer (1 %) oder schwerwiegend (1 %). Mindestens eine periphere Neuropathie trat bei 21 % der Patient:innen der Gesamtpopulation auf. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht. Nur wenige Ereignisse waren schwer (2 %) oder schwerwiegend (1 %).

Tabelle 4-110: Ergebnisse für häufige UE nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 187)	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 123)
SOC Erkrankungen des Bluts und des lymphatischen Systems		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	138 (73,8)	89 (72,4)
Zensierte Patient:innen, n (%)	49 (26,2)	34 (27,6)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	0,49 [0,16; 0,82]	0,72 [0,16; 1,28]
PT Anämie		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	100 (53,5)	60 (48,8)
Zensierte Patient:innen, n (%)	87 (46,5)	63 (51,2)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	3,71 [0,95; 10,87]	6,87 [1,61; NA]

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N^a = 187)	Elranatamab Kohorte A (N^a = 123)
PT Lymphopenie		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	28 (15,0)	18 (14,6)
Zensierte Patient:innen, n (%)	159 (85,0)	105 (85,4)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
PT Neutropenie		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	58 (31,0)	44 (35,8)
Zensierte Patient:innen, n (%)	129 (69,0)	79 (64,2)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [9,23; NA]	17,64 [6,60; NA]
PT Thrombozytopenie		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	41 (21,9)	28 (22,8)
Zensierte Patient:innen, n (%)	146 (78,1)	95 (77,2)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
SOC Herzerkrankungen		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	40 (21,4)	23 (18,7)
Zensierte Patient:innen, n (%)	147 (78,6)	100 (81,3)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
SOC Augenerkrankungen		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	35 (18,7)	30 (24,4)
Zensierte Patient:innen, n (%)	152 (81,3)	93 (75,6)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	129 (69,0)	83 (67,5)
Zensierte Patient:innen, n (%)	58 (31,0)	40 (32,5)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	1,41 [0,82; 2,33]	1,41 [0,79; 3,58]

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N^a = 187)	Elranatamab Kohorte A (N^a = 123)
PT Obstipation		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	30 (16,0)	18 (14,6)
Zensierte Patient:innen, n (%)	157 (84,0)	105 (85,4)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
PT Diarrhoe		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	72 (38,5)	51 (41,5)
Zensierte Patient:innen, n (%)	115 (61,5)	72 (58,5)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	10,48 [6,05; NA]	9,69 [6,01; NA]
PT Übelkeit		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	41 (21,9)	33 (26,8)
Zensierte Patient:innen, n (%)	146 (78,1)	90 (73,2)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
PT Erbrechen		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	28 (15,0)	20 (16,3)
Zensierte Patient:innen, n (%)	159 (85,0)	103 (83,7)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	146 (78,1)	102 (82,9)
Zensierte Patient:innen, n (%)	41 (21,9)	21 (17,1)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	0,36 [0,23;0,59]	0,26 [0,16; 0,46]
PT Asthenie		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	34 (18,2)	24 (19,5)
Zensierte Patient:innen, n (%)	153 (81,8)	99 (80,5)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 187)	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 123)
PT Ermüdung		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	55 (29,4)	45 (36,6)
Zensierte Patient:innen, n (%)	132 (70,6)	78 (63,4)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	23,95 [23,95; NA]	23,95 [11,33; NA]
PT Reaktion an der Injektionsstelle		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	41 (21,9)	33 (26,8)
Zensierte Patient:innen, n (%)	146 (78,1)	90 (73,2)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
PT Ödem peripher		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	24 (12,8)	20 (16,3)
Zensierte Patient:innen, n (%)	163 (87,2)	103 (83,7)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
PT Fieber		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	51 (27,3)	38 (30,9)
Zensierte Patient:innen, n (%)	136 (72,7)	85 (69,1)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [15,05; NA]	NA [11,96; NA]
SOC Erkrankungen des Immunsystems		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	115 (61,5)	73 (59,3)
Zensierte Patient:innen, n (%)	72 (38,5)	50 (40,7)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	0,16 [0,10; 0,36]	0,16 [0,10; 4,63]
PT Zytokin-Freisetzungssyndrom		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	110 (58,8)	71 (57,7)
Zensierte Patient:innen, n (%)	77 (41,2)	52 (42,3)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	0,16 [0,10; 0,36]	0,16 [0,10; NA]

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N^a = 187)	Elranatamab Kohorte A (N^a = 123)
PT Hypogammaglobulinämie		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	19 (10,2)	13 (10,6)
Zensierte Patient:innen, n (%)	168 (89,8)	110 (89,4)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	133 (71,1)	86 (69,9)
Zensierte Patient:innen, n (%)	54 (28,9)	37 (30,1)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	2,53 [1,94; 3,48]	2,92 [2,20; 4,21]
PT COVID-19-Lungenentzündung		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	26 (13,9)	18 (14,6)
Zensierte Patient:innen, n (%)	161 (86,1)	105 (85,4)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
PT Pneumonie		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	30 (16,0)	21 (17,1)
Zensierte Patient:innen, n (%)	157 (84,0)	102 (82,9)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
PT Sinusitis		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	20 (10,7)	13 (10,6)
Zensierte Patient:innen, n (%)	167 (89,3)	110 (89,4)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
PT Infektion der oberen Atemwege		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	28 (15,0)	20 (16,3)
Zensierte Patient:innen, n (%)	159 (85,0)	103 (83,7)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	20,50 [20,50; NA]	20,50 [20,50; NA]

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N^a = 187)	Elranatamab Kohorte A (N^a = 123)
PT Harnwegsinfektion		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	20 (10,7)	13 (10,6)
Zensierte Patient:innen, n (%)	167 (89,3)	110 (89,4)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	42 (22,5)	30 (24,4)
Zensierte Patient:innen, n (%)	145 (77,5)	93 (75,6)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [15,11; NA]	NA [13,14; NA]
PT Sturz		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	22 (11,8)	16 (13,0)
Zensierte Patient:innen, n (%)	165 (88,2)	107 (87,0)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
SOC Untersuchungen		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	119 (63,6)	78 (63,4)
Zensierte Patient:innen, n (%)	68 (36,4)	45 (36,6)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	1,97 [1,25; 3,48]	2,79 [1,25; 3,78]
PT Alaninaminotransferase erhöht		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	28 (15,0)	18 (14,6)
Zensierte Patient:innen, n (%)	159 (85,0)	105 (85,4)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
PT Aspartataminotransferase erhöht		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	27 (14,4)	19 (15,4)
Zensierte Patient:innen, n (%)	160 (85,6)	104 (84,6)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]

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

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 187)	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 123)
PT Kreatinin im Blut erhöht		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	20 (10,7)	13 (10,6)
Zensierte Patient:innen, n (%)	167 (89,3)	110 (89,4)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
PT Lymphozytenzahl im Liquor erniedrigt		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	28 (15,0)	16 (13,0)
Zensierte Patient:innen, n (%)	159 (85,0)	107 (87,0)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
PT Neutrophilenzahl im Liquor erniedrigt		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	30 (16,0)	19 (15,4)
Zensierte Patient:innen, n (%)	157 (84,0)	104 (84,6)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
PT Thrombozytenaggregation erniedrigt		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	27 (14,4)	Häufigkeitskriterium nicht erfüllt
Zensierte Patient:innen, n (%)	160 (85,6)	
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	
PT SARS-CoV-2-Test positiv		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	40 (21,4)	28 (22,8)
Zensierte Patient:innen, n (%)	147 (78,6)	95 (77,2)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
PT Gewicht erniedrigt		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	20 (10,7)	16 (13,0)
Zensierte Patient:innen, n (%)	167 (89,3)	107 (87,0)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 187)	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 123)
PT Leukozytenzahl erniedrigt		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	20 (10,7)	Häufigkeitskriterium nicht erfüllt
Zensierte Patient:innen, n (%)	167 (89,3)	
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	111 (59,4)	77 (62,6)
Zensierte Patient:innen, n (%)	76 (40,6)	46 (37,4)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	2,53 [1,02; 4,27]	2,10 [0,92; 3,02]
PT Appetit vermindert		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	52 (27,8)	41 (33,3)
Zensierte Patient:innen, n (%)	135 (72,2)	82 (66,7)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [11,56; NA]
PT Hypokaliämie		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	43 (23,0)	32 (26,0)
Zensierte Patient:innen, n (%)	144 (77,0)	91 (74,0)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [17,64; NA]
PT Hypomagnesiämie		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	19 (10,2)	Häufigkeitskriterium nicht erfüllt
Zensierte Patient:innen, n (%)	168 (89,8)	
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	
PT Hyponatriämie		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	22 (11,8)	13 (10,6)
Zensierte Patient:innen, n (%)	165 (88,2)	110 (89,4)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 187)	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 123)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	98 (52,4)	64 (52,0)
Zensierte Patient:innen, n (%)	89 (47,6)	59 (48,0)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	5,72 [2,50; 11,33]	6,93 [2,50; 11,99]
PT Arthralgie		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	33 (17,6)	24 (19,5)
Zensierte Patient:innen, n (%)	154 (82,4)	99 (80,5)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
PT Rückenschmerzen		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	23 (12,3)	18 (14,6)
Zensierte Patient:innen, n (%)	164 (87,7)	105 (85,4)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
PT Schmerz in einer Extremität		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	22 (11,8)	Häufigkeitskriterium nicht erfüllt
Zensierte Patient:innen, n (%)	165 (88,2)	
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	Häufigkeitskriterium nicht erfüllt	13 (10,6)
Zensierte Patient:innen, n (%)		110 (89,4)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]		NA [NA; NA]
SOC Erkrankungen des Nervensystems		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	102 (54,5)	71 (57,7)
Zensierte Patient:innen, n (%)	85 (45,5)	52 (42,3)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [11,99; NA]	4,04 [1,38; 5,82]

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

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 187)	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 123)
PT Schwindelgefühl		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	Häufigkeitskriterium nicht erfüllt	13 (10,6)
Zensierte Patient:innen, n (%)		110 (89,4)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		NA [NA; NA]
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]		
PT Kopfschmerzen		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	36 (19,3)	29 (23,6)
Zensierte Patient:innen, n (%)	151 (80,7)	94 (76,4)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]		
SOC Psychiatrische Erkrankungen		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	50 (26,7)	37 (30,1)
Zensierte Patient:innen, n (%)	137 (73,3)	86 (69,9)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]		
PT Schlaflosigkeit		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	26 (13,9)	18 (14,6)
Zensierte Patient:innen, n (%)	161 (86,1)	105 (85,4)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]		
SOC Nieren- und Harnwegserkrankungen		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	38 (20,3)	24 (19,5)
Zensierte Patient:innen, n (%)	149 (79,7)	99 (80,5)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]		
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	91 (48,7)	62 (50,4)
Zensierte Patient:innen, n (%)	96 (51,3)	61 (49,6)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten	6,01 [4,63; 8,28]	6,01 [3,88; 8,28]
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]		

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

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N^a = 187)	Elranatamab Kohorte A (N^a = 123)
PT Husten		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	43 (23,0)	32 (26,0)
Zensierte Patient:innen, n (%)	144 (77,0)	91 (74,0)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [15,24; NA]
PT Dyspnoe		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	26 (13,9)	15 (12,2)
Zensierte Patient:innen, n (%)	161 (86,1)	108 (87,8)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
PT Nasenverstopfung		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	23 (12,3)	17 (13,8)
Zensierte Patient:innen, n (%)	164 (87,7)	106 (86,2)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
PT Husten mit Auswurf		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	Häufigkeitskriterium nicht erfüllt	13 (10,6)
Zensierte Patient:innen, n (%)		110 (89,4)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]		NA [NA; NA]
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	84 (44,9)	61 (49,6)
Zensierte Patient:innen, n (%)	103 (55,1)	62 (50,4)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	7,98 [3,09; NA]	6,47 [1,41; NA]
PT Trockene Haut		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	28 (15,0)	22 (17,9)
Zensierte Patient:innen, n (%)	159 (85,0)	101 (82,1)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [20,04; NA]	NA [20,04; NA]

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 187)	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 123)
PT Exfoliation der Haut		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	19 (10,2)	13 (10,6)
Zensierte Patient:innen, n (%)	168 (89,8)	110 (89,4)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
SOC Gefäßerkrankungen		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	43 (23,0)	29 (23,6)
Zensierte Patient:innen, n (%)	144 (77,0)	94 (76,4)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Quelle: (108)		
Datenschnitt: 16.04.2023		
a: Anzahl der Patient:innen im SAS.		
COVID: Coronavirus-Krankheit (Coronavirus Disease); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; NA: Nicht erreicht (<i>Not Applicable</i>); PT: Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); SARS-CoV-2: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2</i> ; SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); UE: Unerwünschtes Ereignis		

Kohorte A

Bis zum Datenschnitt traten die folgenden häufigen UE nach SOC und PT auf:

- SOC Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigte sich bei 72 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 0,72 [0,16; 1,28] Monate geschätzt.

Unter der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems wurden die häufigen PT Anämie (49 %), Lymphopenie (15 %), Neutropenie (36 %) und Thrombozytopenie (23 %) berichtet.

- SOC Herzerkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Herzerkrankungen zeigte sich bei 19 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.
- SOC Augenerkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Augenerkrankungen zeigte sich bei 24 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.

- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes zeigte sich bei 68 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 1,41 [0,79; 3,58] Monate geschätzt.

Unter der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes wurden die häufigen PT Obstipation (15 %), Diarrhoe (42 %), Übelkeit (27 %) und Erbrechen (16 %) berichtet.

- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zeigte sich bei 83 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 0,26 [0,16; 0,46] Monate geschätzt.

Unter der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort wurden die häufigen PT Asthenie (20 %), Ermüdung (37 %), Reaktion an der Injektionsstelle (27 %), Ödem peripher (16 %) und Fieber (31 %) berichtet.

- SOC Erkrankungen des Immunsystems: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Immunsystems zeigte sich bei 59 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 0,16 [0,10; 4,63] Monate geschätzt.

Unter der SOC Erkrankungen des Immunsystems wurden die häufigen PT Zytokin-Freisetzungssyndrom (58 %) und Hypogammaglobulinämie (11 %) berichtet.

- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich bei 70 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 2,92 [2,20; 4,21] Monate geschätzt.

Unter der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen wurden die häufigen PT COVID-19-Lungenentzündung (15 %), Pneumonie (17 %), Sinusitis (11 %), Infektion der oberen Atemwege (16 %) und Harnwegsinfektion (11 %) berichtet.

- SOC Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriff bedingte Komplikationen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriff bedingte Komplikationen zeigte sich bei 22 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.

Unter der SOC Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriff bedingte Komplikationen wurde der häufige PT Sturz (13 %) berichtet.

- SOC Untersuchungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Untersuchungen zeigte sich bei 63 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 2,79 [1,25; 3,78] Monate geschätzt.

Unter der SOC Untersuchungen wurden die häufigen PT Alaninaminotransferase erhöht (14 %), Aspartataminotransferase erhöht (15 %), Kreatinin im Blut erhöht (11 %), Lymphozytenzahl im Liquor erniedrigt (13 %), Neutrophilenzahl im Liquor erniedrigt (15 %), *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2* (SARS-CoV-2)-Test positiv (23 %) und Gewicht erniedrigt (13 %) berichtet.

- SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zeigte sich bei 63 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 2,10 [0,92; 3,02] Monate geschätzt.

Unter der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen wurden die häufigen PT Appetit vermindert (33 %), Hypokaliämie (26 %) und Hyponatriämie (11 %) berichtet.

- SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zeigte sich bei 52 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 6,93 [2,50; 11,99] Monate geschätzt.

Unter der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen wurden die häufigen PT Arthralgie (20 %) und Rückenschmerzen (15 %) berichtet.

- SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen): Mindestens ein Ereignis aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) zeigte sich bei 11 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.
- SOC Erkrankungen des Nervensystems: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems zeigte sich bei 58 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 4,04 [1,38; 5,82] Monate geschätzt.

Unter der SOC Erkrankungen des Nervensystems wurden die häufigen PT Schwindelgefühl (11 %) und Kopfschmerzen (24 %) berichtet.

- SOC Psychiatrische Erkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC psychiatrische Erkrankungen zeigte sich bei 30 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.

Unter der SOC Psychiatrische Erkrankungen wurde der häufige PT Schlaflosigkeit (15 %) berichtet.

- SOC Nieren- und Harnwegserkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Nieren- und Harnwegserkrankungen zeigte sich bei 20 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.

- SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zeigte sich bei 50 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 6,01 [3,88; 8,28] Monate geschätzt.

Unter der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums wurden die häufigen PT Husten (26 %), Dyspnoe (12 %), Nasenverstopfung (14 %) und Husten mit Auswurf (11 %) berichtet.

- SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigte sich bei 50 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 6,47 [1,41; NA] Monate geschätzt.

Unter der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes wurden die häufigen PT Trockene Haut (18 %) und Exfoliation der Haut (11 %) berichtet.

- SOC Gefäßerkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Gefäßerkrankungen zeigte sich bei 24 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.

Gesamtpopulation

Bis zum Datenschnitt traten die folgenden häufigen UE nach SOC und PT auf:

- SOC Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigte sich bei 74 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 0,49 [0,16; 0,82] Monate geschätzt.

Unter der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems wurden die häufigen PT Anämie (Inzidenz: 54 %), Lymphopenie (15 %), Neutropenie (31 %) und Thrombozytopenie (22 %) berichtet.

- SOC Herzerkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Herzerkrankungen zeigte sich bei 21 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.
- SOC Augenerkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Augenerkrankungen zeigte sich bei 19 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.
- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes zeigte sich bei 74 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 1,41 [0,82; 2,33] Monate geschätzt.

Unter der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes wurden die häufigen PT Obstipation (16 %), Diarrhoe (39 %), Übelkeit (22 %) und Erbrechen (15 %) berichtet.

- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zeigte sich bei 78 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 0,36 [0,23; 0,59] Monate geschätzt.

Unter der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort wurden die häufigen PT Asthenie (18 %), Ermüdung (29 %), Reaktion an der Injektionsstelle (22 %), Ödem peripher (13 %) und Fieber (27 %) berichtet.

- SOC Erkrankungen des Immunsystems: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Immunsystems zeigte sich bei 62 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 0,16 [0,10; 0,36] Monate geschätzt.

Unter der SOC Erkrankungen des Immunsystems wurden die häufigen PT Zytokin-Freisetzungssyndrom (59 %) und Hypogammaglobulinämie (10 %) berichtet.

- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich bei 72 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 2,53 [1,94; 3,48] Monate geschätzt.

Unter der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen wurden die häufigen PT COVID-19-Lungenentzündung (14 %), Pneumonie (16 %), Sinusitis (11 %), Infektion der oberen Atemwege (15 %) und Harnwegsinfektion (11 %) berichtet.

- SOC Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriff bedingte Komplikationen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriff bedingte Komplikationen zeigte sich bei 23 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.

Unter der SOC Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriff bedingte Komplikationen wurde der häufige PT Sturz (12 %) berichtet.

- SOC Untersuchungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Untersuchungen zeigte sich bei 64 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 1,97 [1,25; 3,48] Monate geschätzt.

Unter der SOC Untersuchungen wurden die häufigen PT Alaninaminotransferase erhöht (15 %), Aspartataminotransferase erhöht (15 %), Kreatinin im Blut erhöht (11 %), Lymphozytenzahl im Liquor erniedrigt (15 %), Neutrophilenzahl im Liquor erniedrigt (16 %), Thrombozytenaggregation erniedrigt (14 %), SARS-CoV-2-Test

positiv (21 %), Gewicht erniedrigt (11 %) und Leukozytenzahl erniedrigt (11 %) berichtet.

- SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zeigte sich bei 59 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 2,53 [1,02; 4,27] Monate geschätzt.

Unter der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen wurden die häufigen PT Appetit vermindert (28 %), Hypokaliämie (23 %), Hypomagnesiämie (10 %) und Hyponatriämie (12 %) berichtet.

- SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zeigte sich bei 52 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 5,72 [2,50; 11,33] Monate geschätzt.

Unter der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen wurden die häufigen PT Arthralgie (18 %), Rückenschmerzen (12 %) und Schmerzen in einer Extremität (12 %) berichtet.

- SOC Erkrankungen des Nervensystems: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems zeigte sich bei 55 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.

Unter der SOC Erkrankungen des Nervensystems wurde der häufige PT Kopfschmerzen (19 %) berichtet.

- SOC Psychiatrische Erkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC psychiatrische Erkrankungen zeigte sich bei 27 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.

Unter der SOC Psychiatrische Erkrankungen wurde der häufige PT Schlaflosigkeit (14 %) berichtet.

- SOC Nieren- und Harnwegserkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Nieren- und Harnwegserkrankungen zeigte sich bei 20 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.

- SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zeigte sich bei 49 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 6,01 [4,63; 8,28] Monate geschätzt.

Unter der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums wurden die häufigen PT Husten (23 %), Dyspnoe (14 %) und Nasenverstopfung (12 %) berichtet.

- SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigte sich bei 45 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 7,98 [3,09; NA] Monate geschätzt.

Unter der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes wurden die häufigen PT Trockene Haut (15 %) und Exfoliation der Haut (10 %) berichtet.

- SOC Gefäßerkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Gefäßerkrankungen zeigte sich bei 23 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.

Tabelle 4-111: Ergebnisse für häufige schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 187)	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 123)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	122 (65,2)	79 (64,2)
Zensierte Patient:innen, n (%)	65 (34,8)	44 (35,8)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	1,22 [0,72; 2,40]	2,07 [0,72; 4,67]
PT Anämie		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	79 (42,2)	46 (37,4)
Zensierte Patient:innen, n (%)	108 (57,8)	77 (62,6)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [7,43; NA]	NA [10,87; NA]
PT Leukopenie		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	11 (5,9)	9 (7,3)
Zensierte Patient:innen, n (%)	176 (94,1)	114 (92,7)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 187)	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 123)
PT Lymphopenie		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	24 (12,8)	15 (12,2)
Zensierte Patient:innen, n (%)	163 (87,2)	108 (87,8)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
PT Neutropenie		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	55 (29,4)	42 (34,1)
Zensierte Patient:innen, n (%)	132 (70,6)	81 (65,9)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [9,23; NA]	NA [6,97; NA]
PT Thrombozytopenie		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	35 (18,7)	23 (18,7)
Zensierte Patient:innen, n (%)	152 (81,3)	100 (81,3)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	35 (18,7)	27 (22,0)
Zensierte Patient:innen, n (%)	152 (81,3)	96 (78,0)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [20,83; NA]	NA [20,83; NA]
PT Asthenie		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)		7 (5,7)
Zensierte Patient:innen, n (%)	Häufigkeitskriterium nicht erfüllt	116 (94,3)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]		NA [20,83; NA]
PT Fortschreitende Erkrankung		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	10 (5,3)	
Zensierte Patient:innen, n (%)	177 (94,7)	Häufigkeitskriterium nicht erfüllt
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 187)	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 123)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	84 (44,9)	58 (47,2)
Zensierte Patient:innen, n (%)	103 (55,1)	65 (52,8)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	9,33 [6,83; 12,25]	9,13 [6,05; 12,25]
PT COVID-19-Lungenentzündung		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	24 (12,8)	16 (13,0)
Zensierte Patient:innen, n (%)	163 (87,2)	107 (87,0)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
PT Pneumonie		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	16 (8,6)	11 (8,9)
Zensierte Patient:innen, n (%)	171 (91,4)	112 (91,1)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
PT Sepsis		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	10 (5,3)	8 (6,5)
Zensierte Patient:innen, n (%)	177 (94,7)	115 (93,5)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
SOC Untersuchungen		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	75 (40,1)	46 (37,4)
Zensierte Patient:innen, n (%)	112 (59,9)	77 (62,6)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	14,36 [5,52; NA]	NA [6,51; NA]
PT Alaninaminotransferase erhöht		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	Häufigkeitskriterium nicht erfüllt	7 (5,7)
Zensierte Patient:innen, n (%)		116 (94,3)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]		NA [NA; NA]

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 187)	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 123)
PT Lymphozytenzahl erniedrigt		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	27 (14,4)	16 (13,0)
Zensierte Patient:innen, n (%)	160 (85,6)	107 (87,0)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
PT Neutrophilenzahl erniedrigt		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	27 (14,4)	18 (14,6)
Zensierte Patient:innen, n (%)	160 (85,6)	105 (85,4)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
PT Thrombozytenzahl vermindert		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	14 (7,5)	Häufigkeitskriterium nicht erfüllt
Zensierte Patient:innen, n (%)	173 (92,5)	
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	
PT SARS-CoV-2-Test positiv		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	Häufigkeitskriterium nicht erfüllt	7 (5,7)
Zensierte Patient:innen, n (%)		116 (94,3)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]		NA [NA; NA]
PT Leukozytenzahl erniedrigt		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	13 (7,0)	8 (6,5)
Zensierte Patient:innen, n (%)	174 (93,0)	115 (93,5)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	42 (22,5)	29 (23,6)
Zensierte Patient:innen, n (%)	145 (77,5)	94 (76,4)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]

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

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N^a = 187)	Elranatamab Kohorte A (N^a = 123)
PT Hypokaliämie		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	16 (8,6)	13 (10,6)
Zensierte Patient:innen, n (%)	171 (91,4)	110 (89,4)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	16 (8,6)	10 (8,1)
Zensierte Patient:innen, n (%)	171 (91,4)	113 (91,9)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	10 (5,3)	Häufigkeitskriterium nicht erfüllt
Zensierte Patient:innen, n (%)	177 (94,7)	
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	
SOC Erkrankungen des Nervensystems		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	14 (7,5)	7 (5,7)
Zensierte Patient:innen, n (%)	173 (92,5)	116 (94,3)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	11 (5,9)	8 (6,5)
Zensierte Patient:innen, n (%)	176 (94,1)	115 (93,5)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	19 (10,2)	12 (9,8)
Zensierte Patient:innen, n (%)	168 (89,8)	111 (90,2)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 187)	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 123)
SOC Gefäßerkrankungen		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	14 (7,5)	9 (7,3)
Zensierte Patient:innen, n (%)	173 (92,5)	114 (92,7)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
PT Bluthochdruck		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	13 (7,0)	Häufigkeitskriterium nicht erfüllt
Zensierte Patient:innen, n (%)	174 (93,0)	
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	
PT Hypertension		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	Häufigkeitskriterium nicht erfüllt	8 (6,5)
Zensierte Patient:innen, n (%)		115 (93,5)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]		NA [NA; NA]
Quelle: (108)		
Datenschnitt: 16.04.2023		
a: Anzahl der Patient:innen im SAS.		
COVID: Coronavirus-Krankheit (<i>Coronavirus Disease</i>); CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; NA: Nicht erreicht (<i>Not Applicable</i>); PT: Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); SARS-CoV-2: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2</i> ; SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); UE: Unerwünschtes Ereignis		

Kohorte A

Bis zum Datenschnitt traten die folgenden häufigen schweren UE nach SOC und PT auf:

- SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigte sich bei 64 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 2,07 [0,72; 4,67] Monate geschätzt.

Unter der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems wurden die häufigen PT Anämie (37 %), Leukopenie (7 %), Lymphopenie (12 %), Neutropenie (34 %) und Thrombozytopenie (19 %) berichtet.

- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zeigte sich bei 22 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.

Unter der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort wurde der häufige PT Asthenie (6 %) berichtet.

- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich bei 47 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 9,13 [6,05;12,25] Monate geschätzt.

Unter der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen wurden die häufigen PT COVID-19-Lungenentzündung (13 %), Pneumonie (9 %) und Sepsis (7 %) berichtet.

- SOC Untersuchungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Untersuchungen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich bei 37 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.

Unter der SOC Untersuchungen wurden die häufigen PT Alaninaminotransferase erhöht (6 %), Lymphozytenzahl erniedrigt (13 %), Neutrophilenzahl erniedrigt (15 %), SARS-CoV-2-Test positiv (6 %) und Leukozytenzahl erniedrigt (7 %) berichtet.

- SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC zeigte sich bei 24 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.

Unter der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen wurde der häufige PT Hypokaliämie (11 %) berichtet.

- SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zeigte sich bei 8 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.

- SOC Erkrankungen des Nervensystems: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems zeigte sich bei 7 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.

- SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege zeigte sich bei 7 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.

- SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zeigte sich bei 10 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.
- SOC Gefäßerkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Gefäßerkrankungen zeigte sich bei 7 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.

Unter der SOC Gefäßerkrankungen wurde der häufige PT Hypertension (7 %) berichtet.

- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich bei 8 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.

Gesamtpopulation

Bis zum Datenschnitt traten die folgenden häufigen schweren UE nach SOC und PT auf:

- SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigte sich bei 65 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 1,22 [0,72; 2,40] Monate geschätzt.

Unter der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems wurden die häufigen PT Anämie (42 %), Leukopenie (6 %), Lymphopenie (13 %), Neutropenie (29 %) und Thrombozytopenie (19 %) berichtet.

- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zeigte sich bei 19 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.

Unter der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort wurde der häufige PT Fortschreitende Erkrankung (5 %) berichtet.

- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich bei 45 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 9,33 [6,83; 12,25] Monate geschätzt.

Unter der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen wurden die häufigen PT COVID-19-Lungenentzündung (13 %), Pneumonie (9 %) und Sepsis (5 %) berichtet.

- SOC Untersuchungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Untersuchungen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich bei 40 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 14,36 [5,52; NA] Monate geschätzt.

- Unter der SOC Untersuchungen wurden die häufigen PT Lymphozytenzahl erniedrigt (14 %), Neutrophilenzahl erniedrigt (14 %), Thrombozytenzahl vermindert (7 %) und Leukozytenzahl erniedrigt (7 %) berichtet.
- SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC zeigte sich bei 23 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.

Unter der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen wurde der häufige PT Hypokaliämie (9 %) berichtet.

- SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zeigte sich bei 9 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.
- SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen): Mindestens ein Ereignis aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) zeigte sich bei 5 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.
- SOC Erkrankungen des Nervensystems: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems zeigte sich bei 8 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.
- SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege zeigte sich bei 6 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.
- SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zeigte sich bei 10 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.
- SOC Gefäßerkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Gefäßerkrankungen zeigte sich bei 8 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.

Unter der SOC Gefäßerkrankungen wurde der häufige PT Bluthochdruck (7 %) berichtet.

Tabelle 4-112: Ergebnisse für häufige SUE nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N^a = 187)	Elranatamab Kohorte A (N^a = 123)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	16 (8,6)	11 (8,9)
Zensierte Patient:innen, n (%)	171 (91,4)	112 (91,1)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	25 (13,4)	17 (13,8)
Zensierte Patient:innen, n (%)	162 (86,6)	106 (86,2)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
PT Fortschreitende Erkrankung		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	10 (5,3)	Häufigkeitskriterium nicht erfüllt
Zensierte Patient:innen, n (%)	177 (94,7)	
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	
SOC Erkrankungen des Immunsystems		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	23 (12,3)	16 (13,0)
Zensierte Patient:innen, n (%)	164 (87,7)	107 (87,0)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
PT Zytokin-Freisetzungssyndrom		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	23 (12,3)	16 (13,0)
Zensierte Patient:innen, n (%)	164 (87,7)	107 (87,0)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]

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

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N^a = 187)	Elranatamab Kohorte A (N^a = 123)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	90 (48,1)	63 (51,2)
Zensierte Patient:innen, n (%)	97 (51,9)	60 (48,8)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	7,95 [5,26; 10,91]	7,82 [4,90; 9,82]
PT COVID-19-Lungenentzündung		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	24 (12,8)	17 (13,8)
Zensierte Patient:innen, n (%)	163 (87,2)	106 (86,2)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
PT Pneumonie		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	18 (9,6)	13 (10,6)
Zensierte Patient:innen, n (%)	169 (90,4)	110 (89,4)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
PT Sepsis		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	Häufigkeitskriterium nicht erfüllt	7 (5,7)
Zensierte Patient:innen, n (%)		116 (94,3)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]		NA [NA; NA]
SOC Untersuchungen		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	10 (5,3)	Häufigkeitskriterium nicht erfüllt
Zensierte Patient:innen, n (%)	177 (94,7)	
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	10 (5,3)	Häufigkeitskriterium nicht erfüllt
Zensierte Patient:innen, n (%)	177 (94,7)	
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 187)	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 123)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	11 (5,9)	8 (6,5)
Zensierte Patient:innen, n (%)	176 (94,1)	115 (93,5)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	11 (5,9)	7 (5,7)
Zensierte Patient:innen, n (%)	176 (94,1)	116 (94,3)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
SOC Erkrankungen des Nervensystems		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	12 (6,4)	Häufigkeitskriterium nicht erfüllt
Zensierte Patient:innen, n (%)	175 (93,6)	
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	12 (6,4)	9 (7,3)
Zensierte Patient:innen, n (%)	175 (93,6)	114 (92,7)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Quelle: (108) Datenschnitt: 16.04.2023 a: Anzahl der Patient:innen im SAS. COVID: Coronavirus-Krankheit (<i>Coronavirus Disease</i>); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; NA: Nicht erreicht (<i>Not Applicable</i>); PT: Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Kohorte A

Bis zum Datenschnitt traten die folgenden häufigen SUE nach SOC und PT auf:

- SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigte sich bei 9 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.

- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zeigte sich bei 14 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.
- SOC Erkrankungen des Immunsystems: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Immunsystems zeigte sich bei 13 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.

Unter der SOC Erkrankungen des Immunsystems wurde der häufige PT Zytokin-Freisetzungssyndrom (13 %) berichtet.

- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich bei 51 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 7,82 [4,90;9,82] Monate geschätzt.

Unter der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen wurden die häufigen PT COVID-19-Lungenentzündung (14 %), Pneumonie (11 %) und Sepsis (6 %) berichtet.

- SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zeigte sich bei 7 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.
- SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen): Mindestens ein Ereignis aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) zeigte sich bei 6 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.
- SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zeigte sich bei 7 % der Patient:innen der Kohorte A. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.

Gesamtpopulation

Bis zum Datenschnitt traten die folgenden häufigen SUE nach SOC und PT auf:

- SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigte sich bei 9 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.
- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am

Verabreichungsort zeigte sich bei 13 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.

Unter der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort wurde der häufige PT Fortschreitende Erkrankung (5 %) berichtet.

- SOC Erkrankungen des Immunsystems: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Immunsystems zeigte sich bei 12 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde nicht erreicht.

Unter der SOC Erkrankungen des Immunsystems wurde der häufige PT Zytokin-Freisetzungssyndrom (12 %) berichtet.

- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich bei 48 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wurde auf 7,95 [5,26; 10,91] Monate geschätzt.

Unter der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen wurden die häufigen PT COVID-19-Lungenentzündung (13 %) und Pneumonie (10 %) berichtet.

- SOC Untersuchungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Untersuchungen zeigte sich bei 5 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.
- SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zeigte sich bei 5 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.
- SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zeigte sich bei 6 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.
- SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen): Mindestens ein Ereignis aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) zeigte sich bei 6 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.
- SOC Erkrankungen des Nervensystems: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems zeigte sich bei 6 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.
- SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Mindestens ein Ereignis aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

zeigte sich bei 6 % der Patient:innen der Gesamtpopulation. Die mediane Ereigniszeit wurde nicht erreicht.

Tabelle 4-113: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen (Studie MagnetisMM-3) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N^a = 187)	Elranatamab Kohorte A (N^a = 123)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (7,5)	10 (8,1)
PT Septischer Schock	4 (2,1)	2 (1,6)
PT COVID-19-Lungenentzündung	3 (1,6)	1 (0,8)
PT Sepsis	2 (1,1)	2 (1,6)
PT Hepatitis durch Adenovirus	1 (0,5)	1 (0,8)
PT Adenovirus-Infektion	1 (0,5)	1 (0,8)
PT Bronchopulmonale Aspergillose	1 (0,5)	1 (0,8)
PT Reaktivierung einer Zytomegalie-Virusinfektion	1 (0,5)	1 (0,8)
PT Klebsiella-Sepsis	1 (0,5)	1 (0,8)
PT Pneumonie adenoviral	1 (0,5)	1 (0,8)
PT Pneumonie durch Zytomegalievirus	1 (0,5)	1 (0,8)
PT Pneumonie durch Pseudomonas	1 (0,5)	1 (0,8)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	11 (5,9)	5 (4,1)
PT Periphere sensorische Neuropathie	3 (1,6)	1 (0,8)
PT Immuneffektorzellenassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom	2 (1,1)	-
PT Periphere motorische Neuropathie	2 (1,1)	-
PT Kognitive Störung	1 (0,5)	1 (0,8)
PT Getrübter Bewusstseinszustand	1 (0,5)	-
PT Guillain-Barré-Syndrom	1 (0,5)	1 (0,8)
PT Metabolische Enzephalopathie	1 (0,5)	1 (0,8)
PT Periphere sensomotorische Neuropathie	1 (0,5)	-
PT Polyneuropathie	1 (0,5)	1 (0,8)
PT Rückenmarkskompression	1 (0,5)	-
SOC Untersuchungen	5 (2,7)	4 (3,3)
PT Neutrophilenzahl erniedrigt	2 (1,1)	2 (1,6)

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

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N^a = 187)	Elranatamab Kohorte A (N^a = 123)
PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1 (0,5)	1 (0,8)
PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (0,5)	1 (0,8)
PT Thrombozytenzahl vermindert	1 (0,5)	1 (0,8)
PT Gewicht erniedrigt	1 (0,5)	1 (0,8)
PT Leukozytenzahl erniedrigt	1 (0,5)	-
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (2,1)	1 (0,8)
PT Progression einer Erkrankung	2 (1,1)	-
PT Ermüdung	1 (0,5)	1 (0,8)
PT Schmerz	1 (0,5)	-
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (2,1)	3 (2,4)
PT Akutes Atemnotsyndrom	2 (1,1)	2 (1,6)
PT Dyspnoe	1 (0,5)	1 (0,8)
PT Lungenembolie	1 (0,5)	-
PT Entzündung der Luftwege	1 (0,5)	1 (0,8)
SOC Herzerkrankungen	3 (1,6)	1 (0,8)
PT Herzstillstand	1 (0,5)	-
PT Kardiogener Schock	1 (0,5)	-
PT Kardiopulmonales Versagen	1 (0,5)	1 (0,8)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörung	3 (1,6)	2 (1,6)
PT Appetit vermindert	1 (0,5)	1 (0,8)
PT Hyperkalzämie	1 (0,5)	-
PT Hyperproteinämie	1 (0,5)	1 (0,8)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (1,1)	2 (1,6)
PT Febrile Neutropenie	1 (0,5)	1 (0,8)
PT Neutropenie	1 (0,5)	1 (0,8)
SOC Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,5)	-
PT Zytokin-Freisetzungssyndrom	1 (0,5)	-
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (0,5)	1 (0,8)
PT Sarkopenie	1 (0,5)	1 (0,8)
SOC Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,5)	-

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 187)	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 123)
PT Delirium	1 (0,5)	-
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,5)	1 (0,8)
PT Akute Nierenschädigung	1 (0,5)	1 (0,8)
Quelle: (108) Datenschnitt: 16.04.2023 a: Anzahl der Patient:innen im SAS. COVID: Coronavirus-Krankheit (<i>Coronavirus Disease</i>); N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; NA: Nicht erreicht (<i>Not Applicable</i>); PT: Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); UE: Unerwünschtes Ereignis		

4.3.2.3.5 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Für die Studie MagnetisMM-3 waren die in Tabelle 4-10 aufgeführten Subgruppenmerkmale präspezifiziert. Die Subgruppenanalysen zu den Hauptanalysen der Endpunkte OS, PFS, Ansprechen, patientenberichtete Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, EORTC QLQ-CIPN20, PGI-S und PGI-C), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30), krankheitsspezifische Lebensqualität (EORTC QLQ-MY20) und Verträglichkeit wurden in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-114: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verfügbare Quellen		
	Studienregistereinträge (ja/nein [Zitat])	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Publikationen (ja/nein [Zitat])
MagnetisMM-3	ja (103–106)	ja (4)	ja (102)

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse

die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die zulassungsbegründende, einarmige Studie MagnetisMM-3 herangezogen. Mit der Studie MagnetisMM-3 lag der Bewertung des Zusatznutzens von Elranatamab die bestverfügbare Evidenz zugrunde.

Die Studienpopulation der Studie MagnetisMM-3 umfasste erwachsene Patient:innen mit multiplem Myelom, die refraktär gegenüber mindestens einem IMiD, einem PI und einem Anti-CD38-Antikörper waren. Die Patient:innen entsprachen somit dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Elranatamab und waren sowohl hinsichtlich der allgemeinen Patientencharakteristika als auch der krankheitsspezifischen Kriterien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Alle in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Bewertung des Zusatznutzens von Elranatamab herangezogenen Endpunkte sind gemäß der Begründung in Abschnitt 4.2.5.2 patientenrelevant. Alle Endpunkte wurden mit validen Instrumenten erhoben und unter Verwendung adäquater Methoden analysiert.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Das Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels Elranatamab umfasst die Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen IMiD, einen PI und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Das multiple Myelom ist eine maligne Erkrankung des blutbildenden Systems (110, 111). Die Erkrankung tritt mit einem Anteil von etwa 1 % an allen Krebserkrankungen vergleichsweise selten auf, stellt aber dennoch die 2.-häufigste hämatologische Malignität dar (112, 113). Im Anwendungsgebiet von Elranatamab des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms mit mindestens 3 vorangegangenen Therapien, darunter ein IMiD, ein PI und ein Anti-CD38-Antikörper, sowie einer Krankheitsprogression während der letzten Therapie, beläuft sich die Anzahl der Patient:innen in der gesetzlichen Krankenversicherung auf nur 1.249 bis 1.343 Patient:innen (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.2.5). Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch die Produktion und unkontrollierte Expansion von malignen, klonalen Plasmazellen (sogenannten Myelomzellen) im Knochenmark (11, 20, 114). Die Symptome des multiplen Myeloms gestalten sich vielfältig und sind durch die pathophysiologischen Vorgänge bedingt. Hierbei spielen insbesondere die hämatologischen Veränderungen und die daraus resultierende Schädigung der Endorgane eine Rolle (11, 115, 116). Die krankheitsdefinierenden und gleichzeitig häufigsten Symptome des multiplen Myeloms stellen die Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie und Knochenläsionen dar (110, 114) (siehe Modul 3 A).

Aufgrund des stark belastenden Allgemeinzustands der Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet und der daraus resultierenden hohen Krankheitslast sowie den limitierten Therapieoptionen, besteht ein hoher therapeutischer Bedarf, der auch durch die Europäische Kommission mit der bedingten Marktzulassung von Elranatamab bestätigt wurde (117). Mit Elranatamab steht eine zielgerichtete Therapie mit neuartigem immuntherapeutischem Wirkmechanismus zur Verfügung, der sich von bisher vorhandenen Therapieoptionen unterscheidet. Elranatamab zeichnet sich durch eine schnelle und nachhaltige Wirksamkeit bei insgesamt vorhersehbarem und beherrschbarem Verträglichkeitsprofil aus.

Aufgrund des einarmigen Designs war auf Basis der Zulassungsstudie MagnetisMM-3 von Elranatamab kein direkter Vergleich gegenüber der zVT einer patientenindividuellen Therapie möglich. Darüber hinaus konnten im Rahmen der Suche nach weiteren Untersuchungen für einen indirekten Vergleich keine geeigneten Studien identifiziert werden. Um dennoch einen Vergleich gegenüber der zVT darstellen zu können, wurde ein indirekter Vergleich anhand von PS-basierten Verfahren gegenüber einem externen Kontrollarm aus der TM-MM-Datenbank durchgeführt. Der indirekte Vergleich wurde aufgrund der Relevanz für den deutschen Versorgungskontext für Kohorte A der Studie MagnetisMM-3 und der TM-MM-Datenbank mit Patient:innen aus Deutschland durchgeführt. Zur Überprüfung der Vergleichbarkeit der Kohorten wurde zu allen stetigen und dichotomen Variablen eine SMD berechnet.

Durch eine Gewichtung mit sIPTW konnte in den relevanten *Confoundern* keine hinreichende Balance, bewertet anhand einer SMD von $<0,2$, zwischen Kohorte A aus der Studie MagnetisMM-3 und der Kohorte aus der TM-MM-Datenbank erreicht werden. Um die Vergleichbarkeit der Kohorten zu maximieren, wurden die Patient:innen aus der TM-MM-Datenbank gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie MagnetisMM-3 selektiert. Dennoch zeigte sich eine deutliche Strukturungleichheit zwischen Kohorte A der Studie MagnetisMM-3 und der aus der TM-MM-Datenbank selektierten Kohorte. Da durch Gewichtung mittels sIPTW keine Balanciertheit zwischen den beiden Kohorten in den *Confoundern* Zeit seit initialer Diagnose und Anzahl der vorherigen Therapielinien erreicht werden konnte und sich in der Folge die Verteilung der PS der beiden Kohorten deutlich unterscheidet, wurden die Daten der TM-MM als nicht geeignet für einen validen Vergleich von Elranatamab gegenüber der zVT eingestuft. Eine sinnvolle Interpretation von Effektschätzern aus dem indirekten Vergleich der Kohorten aus der Studie MagnetisMM-3 und der TM-MM-Datenbank war somit nicht möglich, weshalb der initial geplante indirekte Vergleich nicht vollständig durchgeführt werden konnte.

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert dementsprechend auf den Ergebnissen der Zulassungsstudie MagnetisMM-3.

Ergebnisse zum Zusatznutzen von Elranatamab

In der Zulassungsstudie MagnetisMM-3 von Elranatamab wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Elranatamab bei erwachsenen Patient:innen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die refraktär gegenüber mindestens einem IMiD, einem PI und einem Anti-CD38-Antikörper sind und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, untersucht. Darüber hinaus wurde auch die Symptomatik, der allgemeine Gesundheitszustand, die gesundheits- wie auch die krankheitsbezogene Lebensqualität anhand patientenberichteter Endpunkte erfasst. Neben der Gesamtpopulation der Studie MagnetisMM-3 wurden insbesondere auch die Ergebnisse der Kohorte A der Patient:innen, die naiv gegenüber einer gegen BCMA-gerichteten Therapie sind, für die Bewertung des Zusatznutzens von Elranatamab betrachtet.

Bis zum aktuellen Datenschnitt verstarben knapp 50 % der Patient:innen der Studie MagnetisMM-3. Die Überlebenswahrscheinlichkeit unter der Behandlung mit Elranatamab lag nach 24 Monaten bei 49 %. Die Wahrscheinlichkeit nach 24 Monaten keine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, lag bei 42 %. Bei Patient:innen, die naiv gegenüber einer gegen BCMA-gerichteten Therapie sind, konnte nach 24 Monaten sogar eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 53 % und eine Wahrscheinlichkeit keine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben von 50 % erreicht werden.

Unter der Behandlung mit Elranatamab erreichten 52 % der Patient:innen ein OR. Die MRD-Negativitätsrate betrug 69 %. Bei Patient:innen, die naiv gegenüber einer gegen BCMA-gerichteten Therapie waren, konnte sogar eine ORR von 61 % und eine MRD-Negativitätsrate von 73 % erreicht werden. Die ORR unter Elranatamab lag dabei deutlich über der ORR von anderen Therapieoptionen im relevanten Anwendungsgebiet wie Selinexor (ORR: 23,8 %) und

Melphalanflufenamid (ORR: 28,8 %) und war vergleichbar mit Ide-cel (ORR: 67,6 %) (118–120).

Die unter der Behandlung mit Elranatamab beobachtete Überlebenswahrscheinlichkeit und die Ansprechraten sind insbesondere vor dem Hintergrund, dass in die Studie MagnetisMM-3 ein sehr stark vorbehandeltes Patientenkollektiv eingeschlossen wurde – knapp 50 % der Patient:innen hatten bereits mehr als 5 Therapielinien durchlaufen – als klinisch bedeutsam einzuordnen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die patientenberichtete Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und -items), EORTC QLQ-MY20 (Symptomskalen), EORTC QLQ-CIPN20, PGI-S und PGI-C, der Gesundheitszustand gemessen mittels EQ-5D VAS wie auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala für den globalen Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität) sowie die krankheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-MY20 (Funktionsskalen) anhand von Ereigniszeit- und MMRM-Analysen untersucht. Die Verlaufskurven der Symptom- und Funktionsskalen der EORTC-Fragebögen zeigen zu Studienbeginn eher eine Verschlechterung, die jedoch nicht dauerhaft war. Gemäß der Verlaufskurven der mittleren Veränderung zu *Baseline* wurden in den Symptomskalen Schmerzen und Schlaflosigkeit sowie der Funktionsskalen emotionale Funktion und kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 bereits nach Behandlungsbeginn Verbesserungen berichtet. Im weiteren Studienverlauf berichteten Patient:innen weiterhin Verbesserungen ihrer krankheitsbedingten Symptomatik auf der Grundlage der EORTC QLQ-Fragebögen sowie des PGI-S und PGI-C und ihres allgemeinen Gesundheitszustandes basierend auf dem EQ-5D VAS. Hervorzuheben ist, dass 60 % der Patient:innen eine Verbesserung ihres Gesundheitszustandes anhand des PGI-S und 55 % der Patient:innen anhand des PGI-C berichteten. Dabei trat die erstmalige Verbesserung deutlich schneller als die erstmalige Verschlechterung ein (PGI-S in Kohorte A: mediane Zeit bis zu ersten Verbesserung: 1,87 Monate vs. mediane Zeit bis zu ersten Verschlechterung: 10,32 Monate; PGI-C in Kohorte A: mediane Zeit bis zu ersten Verbesserung: 3,68 Monate vs. mediane Zeit bis zu ersten Verschlechterung: 12,62 Monate).

Bis zum aktuellen Datenschnitt traten unter der Behandlung mit Elranatamab bei allen Patient:innen UE jeglichen Schweregrads auf. Bei rund 90 % der Patient:innen traten schwere UE und bei etwa 75 % der Patient:innen traten SUE auf. Aufgrund von UE brachen 22 % der Patient:innen die Behandlung mit Elranatamab ab. Das häufig mit der Behandlung mit Elranatamab assoziierte Zytokin-Freisetzungssyndrom trat bei 59 % der Patient:innen mindestens einmal auf, wobei überwiegend milde oder moderate Ereignisse beobachtet wurden. Die mediane Zeit bis zum Auftreten sowie bis zum Abklingen des Zytokin-Freisetzungssyndroms unter Elranatamab lag bei jeweils 2 Tagen. Ein Therapieabbruch aufgrund eines Zytokin-Freisetzungssyndroms trat nur bei einem Patienten aus der Kohorte B der Studie MagnetisMM-3 auf (4). Im Vergleich zu anderen Therapieoptionen lag der Anteil der Patient:innen mit mindestens einem Zytokin-Freisetzungssyndrom jeglichen Schweregrades unter Elranatamab deutlich niedriger als z.B. bei Ciltacel (80,6 %) oder Ide-Cel

(84,7 %) (118). Auch immuneffektorzellassozierte Neurotoxizitätssyndrome jeglichen Schweregrades traten unter Elranatamb seltener auf als unter Ciltacel (Elranatamab: 4,3 % vs. Ciltacel: 12,9 %) (121).

UE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen wurden in der Studie MagnetisMM-3 bei 71 % der Patient:innen beobachtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von jeglichen Infektionen lag bei 35,5 Tagen; nach einer medianen Zeit von 15 Tagen klangen die jeglichen Infektionen wieder ab (4). Schwere UE aus dieser SOC traten bei 45 % der Patient:innen und SUE aus dieser SOC bei 48 % der Patient:innen auf. Bei insgesamt 8 % der Patient:innen führten Infektionen und parasitäre Erkrankungen wie z.B. septischer Schock (ca. 2 %), COVID-19-Lungenentzündung (ca. 1 %) oder Sepsis (ca. 1 %) zum Therapieabbruch.

Zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens

Elranatamab ist eine zielgerichtete Therapie mit neuartigem immuntherapeutischem Wirkmechanismus. Durch die Zulassung von Elranatamab steht für erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen IMiD, einen PI und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, eine wirksame und nachhaltige Behandlungsoption zur Verfügung.

Auf Basis der Zulassungsstudie MagnetisMM-3 von Elranatamab konnte gezeigt werden, dass durch die Behandlung mit Elranatamab ein tiefes und anhaltendes Ansprechen erreicht werden kann. Die Überlebenswahrscheinlichkeit unter Behandlung mit Elranatamab betrug nach 24 Monaten 49 %. Bei Patient:innen, die naiv gegenüber einer gegen BCMA-gerichteten Therapie sind, konnte sogar eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 53 % erreicht werden. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass in die Studie MagnetisMM-3 ein sehr stark vorbehandeltes Patientenkollektiv eingeschlossen wurde, sind die unter der Behandlung mit Elranatamab beobachteten Überlebenswahrscheinlichkeiten und Ansprechraten als klinisch bedeutsam einzuordnen.

Indirekte Vergleiche (*Matching-Adjusted Indirect Comparison*) mit Behandlungen wie z. B. Selinexor oder Therapien nach Maßgabe des Arztes im *Real-World-Setting* zeigten sowohl hinsichtlich des OS als auch des PFS statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Elranatamab, die den therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen von Elranatamab unterstützen (122, 123). Die statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede im OS, PFS sowie im Therapieansprechen zeigen sich zudem in weiteren indirekten Vergleichen mit PS-basierten Verfahren von Elranatamab gegenüber einer patientenindividuellen Standardtherapie im *Real-World-Setting* (Datenbanken: COTA und Flatiron-Health), was die Robustheit der Ergebnisse bestätigt (124, 125).

Bei den patientenberichteten Endpunkten EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, EORTC QLQ-CIPN20, PGI-S, PGI-C und EQ-5D VAS zeigt sich in der Gesamtschau der Symptomatik sowie gesundheits- und krankheitsbezogenen Lebensqualität ein ausgeglichenes Bild mit Verbesserungen und Verschlechterungen gegenüber *Baseline*, wobei die erstmalige Verbesserung im Median deutlich früher als die erstmalige Verschlechterung aufgetreten ist.

Die Verschlechterungen waren in der Regel nicht dauerhaft und vergleichbar zu anderen Therapieoptionen (118, 120).

Das Verträglichkeitsprofil von Elranatamab ist ebenfalls vergleichbar mit dem anderer im Anwendungsgebiet zugelassener Therapieoptionen (118, 120). Insgesamt waren die in der Studie MagnetisMM-3 aufgetretenen UE gut handhabbar. Entsprechende Maßnahmen zur Vermeidung und Kontrolle von UE sind im RMP beschrieben (126).

Elranatamab zeichnet sich durch eine schnelle und nachhaltige Wirksamkeit bei insgesamt vorhersehbarem und beherrschbarem Verträglichkeitsprofil aus. Auf Basis der verfügbaren Evidenz lässt sich ein **Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen** von Elranatamab ableiten, der jedoch **nicht quantifizierbar** ist, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt (7).

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-115: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen IMiD, einen PI und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
CD: Cluster of Differentiation; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff (<i>Immunomodulatory Imide Drug</i>); PI: Proteasom-Inhibitor	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Die Basis der positiven Zulassungsentscheidung für Elranatamab war die einarmige Zulassungsstudie MagnetisMM-3. Zwar ist die formale Grundlage für die Bewertung von Elranatamab als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß §12 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA nicht gegeben, grundsätzlich ist jedoch das Ausmaß des Zusatznutzens solcher Arzneimittel auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen (3). Für die Bewertung des Zusatznutzens wurde daher die einarmige Zulassungsstudie MagnetisMM-3 herangezogen. Da im Anwendungsgebiet des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bislang kein eindeutig definierter Behandlungsstandard beschrieben ist und sich die Therapieempfehlungen und das Therapieumfeld dementsprechend schnell ändern, war die Durchführung einer RCT zum Vergleich von Elranatamab und der zVT einer patientenindividuellen Therapie schwer umsetzbar. Die einarmige Zulassungsstudie MagnetisMM-3 stellt daher die beste verfügbare Evidenz dar.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁸, Molenberghs 2010¹⁹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein,

¹⁸ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁰) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²¹) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

²⁰ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²¹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

1. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation ELREXFIO® 40 mg/ml Injektionslösung: Stand: Dezember 2023. 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/024235/ELREXFIO%C2%AE%2040%20mg%2Fml%20Injektionsl%C3%B6sung>. [Zugriff am: 02.01.2024].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2023-B-026 - Elranatamab zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären Multiples Myelom 2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. Juli 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 07.11.2023 B1 in Kraft getreten am 8. November 2023. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3280/VerfO_2023-07-20_iK_2023-11-08.pdf. [Zugriff am: 04.12.2023].
4. Pfizer Inc. Final Clinical Study Report MagnetisMM-3: An Open-Label, Multicenter, Non-Randomized Phase 2 Study of Elranatamab (PF-06863135) Monotherapy in Participants With Multiple Myeloma Who Are Refractory to at Least One Proteasome Inhibitor, One Immunomodulatory Drug and One Anti-CD38 Antibody 2022.
5. GlaxoSmithKline plc. GSK provides an update on Blenrep (belantamab mafodotin-blmf) US marketing authorisation. 2022. Verfügbar unter: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/gsk-provides-update-on-blenrep-us-marketing-authorisation/>. [Zugriff am: 28.11.2023].
6. European Medicines Agency (EMA). EMA recommends non-renewal of authorisation of multiple myeloma medicine Blenrep. 2023. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-non-renewal-authorisation-multiple-myeloma-medicine-blenrep#:~:text=EMA%27s%20human%20medicines%20committee%20\(CHMP,cancer%20of%20the%20bone%20marrow\)](https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-non-renewal-authorisation-multiple-myeloma-medicine-blenrep#:~:text=EMA%27s%20human%20medicines%20committee%20(CHMP,cancer%20of%20the%20bone%20marrow)). [Zugriff am: 28.11.2023].
7. Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) § 2 Begriffsbestimmungen. 2019. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/_2.html. [Zugriff am: 10.07.2023].
8. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. 2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf. [Zugriff am: 10.07.2023].
9. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics: Guidance for Industry. 2018. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>. [Zugriff am: 10.07.2023].
10. 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. doi:10.1016/S1470-2045(16)30206-6.
11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Multiples Myelom: Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html#head-disclosure-conflicts>. [Zugriff am: 11.08.2023].
 12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS): Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2021. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/monoklonale-gammopathie-unklarer-signifikanz-mgus/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 09.05.2023].
 13. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik: Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom. 2022. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OL1_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf. [Zugriff am: 06.12.2023].
 14. Herschbach P, Dinkel A. Fear of progression. S. 11-29, in: Goerling U. (Hrsg.), *Psycho-Oncology*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014.
 15. Agarwal A, Chow E, Bhutani M, Voorhees PM, Friend R, Usmani SZ. Practical Considerations in Managing Relapsed Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016; 17(2):69–77. doi:10.1016/j.clml.2016.11.010.
 16. Dimopoulos MA, Orłowski RZ, Facon T, Sonneveld P, Anderson KC, Beksac M, et al. Retrospective matched-pairs analysis of bortezomib plus dexamethasone versus bortezomib monotherapy in relapsed multiple myeloma. *Haematologica*. 2015; 100(1):100–6. doi:10.3324/haematol.2014.112037.
 17. Félix J, Aragão F, Almeida JM, Calado FJ, Ferreira D, Parreira ABS, et al. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. *BMC Cancer*. 2013; 13):122. doi:10.1186/1471-2407-13-122.
 18. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015; 372(2):142–52. doi:10.1056/NEJMoa1411321.
 19. American Cancer Society. Multiple Myeloma. 2018. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/types/multiple-myeloma/about/what-is-multiple-myeloma.html>. [Zugriff am: 08.05.2023].
 20. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos M-V, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3):17046. doi:10.1038/nrdp.2017.46.
 21. Cella D, Herbst RS, Lynch TJ, Prager D, Belani CP, Schiller JH, et al. Clinically meaningful improvement in symptoms and quality of life for patients with non-small-cell lung cancer receiving gefitinib in a randomized controlled trial. *JCO*. 2005; 23(13):2946–54. doi:10.1200/JCO.2005.05.153.

22. Saad ED, Katz A. Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: often used, sometimes loosely defined. *Annals of Oncology*. 2009; 20(3):460–4. doi:10.1093/annonc/mdn670.
23. Sencan O, Buyukcelik A, Yalcin B, Boruban MC, Akbulut H, Demirkazik A, et al. The symptomatic benefit (the clinical benefit response) from the second-line chemotherapy in patients with advanced gastric adenocarcinoma. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2008; 17(1):26–32. doi:10.1111/j.1365-2354.2007.00798.x.
24. Bladé J, Samson D, Reece D, Apperley J, Björkstrand B, Gahrton G, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *British journal of haematology*. 1998; 102(5):1115–23. doi:10.1046/j.1365-2141.1998.00930.x.
25. Oshima K, Kanda Y, Nannya Y, Kaneko M, Hamaki T, Suguro M, et al. Clinical and pathologic findings in 52 consecutively autopsied cases with multiple myeloma. *American journal of hematology*. 2001; 67(1):1–5. doi:10.1002/ajh.1067.
26. Fernández de Larrea C, Delforge M, Davies F, Bladé J. Response evaluation and monitoring of multiple myeloma. *Expert Rev Hematol*. 2014; 7(1):33–42. doi:10.1586/17474086.2014.876899.
27. Harousseau J-L, Attal M, Avet-Loiseau H. The role of complete response in multiple myeloma. *Blood*. 2009; 114(15):3139–46. doi:10.1182/blood-2009-03-201053.
28. Lonial S, Anderson KC. Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma. *Leukemia*. 2014; 28(2):258–68. doi:10.1038/leu.2013.220.
29. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2009; 45(2):228–47. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026.
30. Johnson JR, Williams G, Pazdur R. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. *JCO*. 2003; 21(7):1404–11. doi:10.1200/JCO.2003.08.072.
31. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000; 92(3):205–16. doi:10.1093/jnci/92.3.205.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Daratumumab (D-521 + D-522). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-521/2020-06-22_Wortprotokoll_Daratumumab_D-521.pdf. [Zugriff am: 08.08.2023].
33. Food and Drug Administration (FDA). Hematologic malignancies: regulatory considerations for use of minimal residual disease in development of drug and biological products for treatment: Guidance for industry. 2020. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/hematologic-malignancies-regulatory-considerations-use-minimal-residual-disease-development-drug-and>. [Zugriff am: 08.08.2023].

34. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the use of measurable residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies: 30 September 2021, EMA/49401/2022, CHMP. 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-measurable-residual-disease-clinical-endpoint-multiple-myeloma-studies_en.pdf. [Zugriff am: 11.08.2023].
35. Bertamini L, D'Agostino M, Gay F. MRD Assessment in Multiple Myeloma: Progress and Challenges. *Curr Hematol Malig Rep*. 2021; 16(2):162–71. doi:10.1007/s11899-021-00633-5.
36. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Anderson KC, Neri P, Paiva B, Samur M, et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood advances*. 2020; 4(23):5988–99. doi:10.1182/bloodadvances.2020002827.
37. Mina R, Oliva S, Boccadoro M. Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: State of the Art and Future Perspectives. *J Clin Med*. 2020; 9(7):2142. doi:10.3390/jcm9072142.
38. Ding H, Xu J, Lin Z, Huang J, Wang F, Yang Y, et al. Minimal residual disease in multiple myeloma: current status. *Biomark Res*. 2021; 9(1):75. doi:10.1186/s40364-021-00328-2.
39. Davies FE. Is molecular remission the goal of multiple myeloma therapy? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017; 2017(1):205–11. doi:10.1182/asheducation-2017.1.205.
40. Moreau P, Zamagni E. MRD in multiple myeloma: more questions than answers? *Blood Cancer J*. 2017; 7(12):639. doi:10.1038/s41408-017-0028-5.
41. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993; 85(5):365–76. doi:10.1093/jnci/85.5.365.
42. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). 2001. Verfügbar unter: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>. [Zugriff am: 10.07.2023].
43. Cocks K, King MT, Velikova G, Fayers PM, Brown JM. Quality, interpretation and presentation of European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire core 30 data in randomised controlled trials. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2008; 44(13):1793–8. doi:10.1016/j.ejca.2008.05.008.
44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Carfilzomib (multiples Myelom) – Addendum zum Auftrag A17-38. IQWiG-Bericht – Nr. 588. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2183/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_Addendum.pdf. [Zugriff am: 10.07.2023].
45. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Daratumumab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG Bericht – Nr. 698. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2624/2018-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab-D-403.pdf. [Zugriff am: 10.07.2023].

46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4802/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_TrG.pdf. [Zugriff am: 10.07.2023].
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4804/2018-02-15_AM-RL-XII_Daratumumab_D-310_TrG.pdf. [Zugriff am: 10.07.2023].
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Belantamab-Mafodotin. Nutzenbewertung nach Fristablauf. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6555/2023-04-01_Nutzenbewertung-G-BA_Belantamab-Mafodotin-D-927.pdf. [Zugriff am: 10.07.2023].
49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Selinexor (multiples Myelom ≥ 1 Vortherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte - Nr. 1480. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6116/2022-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Selinexor-D-863.pdf. [Zugriff am: 08.08.2023].
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO: Wirkstoff: Idecabtagen vicleucel. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5390/2022-01-01_Nutzenbewertung-G-BA_Idecabtagen_vicleucel-D-779.pdf. [Zugriff am: 10.07.2023].
51. Groenvold M, Klee MC, Sprangers MA, Aaronson NK. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. *J Clin Epidemiol.* 1997; 50(4):441–50. doi:10.1016/s0895-4356(96)00428-3.
52. 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. *British journal of haematology.* 1996; 92(3):604–13. doi:10.1046/j.1365-2141.1996.352889.x.
53. Cocks K, Wells JR, Johnson C, Schmidt H, Koller M, Oerlemans S, et al. Content validity of the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30 for use in cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 2023; 178):128–38. doi:10.1016/j.ejca.2022.10.026.
54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Carfilzomib.

2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1651/2016-08-01_Nutzenbewertung_G-BA_Carfilzomib_nAWG-D-255.pdf. [Zugriff am: 10.07.2023].
55. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Daratumumab (multiples Myelom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: IQWiG Bericht - Nr. 562. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2047/2017-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab-D-310.pdf. [Zugriff am: 10.07.2023].
56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Ciltacabtagene Autoleucel. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6402/2023-02-15_Nutzenbewertung-G-BA_Ciltacabtagene%20autoleucel-D-919.pdf. [Zugriff am: 08.08.2023].
57. Cocks K, Cohen D, Wisløff 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. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2007; 43(11):1670–8. doi:10.1016/j.ejca.2007.04.022.
58. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 7.0 vom 19.09.2023. 2023. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf. [Zugriff am: 18.10.2023].
59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Carfilzomib (Neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Daratumumab und Dexamethason). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7679/2021-07-15_AMRL-. [Zugriff am: 10.07.2023].
60. Cocks K, King MT, Velikova G, Martyn St-James M, Fayers PM, Brown JM. Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *JCO*. 2011; 29(1):89–96. doi:10.1200/JCO.2010.28.0107.
61. Postma TJ, Aaronson NK, Heimans JJ, Muller MJ, Hildebrand JG, Delattre JY, et al. The development of an EORTC quality of life questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy: the QLQ-CIPN20. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2005; 41(8):1135–9. doi:10.1016/j.ejca.2005.02.012.
62. Lavoie Smith EM, Barton DL, Qin R, Steen PD, Aaronson NK, Loprinzi CL. Assessing patient-reported peripheral neuropathy: the reliability and validity of the European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-CIPN20 Questionnaire. *Qual Life Res*. 2013; 22(10):2787–99. doi:10.1007/s11136-013-0379-8.
63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Selinexor (Multiples Myelom (nach mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Bortezomib und Dexamethason)). 2023. Verfügbar unter:

- https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9331/2023-03-16_AM-RL-XII_Selinexor_D-863_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.08.2023].
64. Kieffer JM, Postma TJ, van de Poll-Franse L, Mols F, Heimans JJ, Cavaletti G, Aaronson NK. Evaluation of the psychometric properties of the EORTC chemotherapy-induced peripheral neuropathy questionnaire (QLQ-CIPN20). *Qual Life Res.* 2017; 26(11):2999–3010. doi:10.1007/s11136-017-1626-1.
 65. Knoerl R, Gray E, Stricker C, Mitchell SA, Kippe K, Smith G, et al. Electronic versus paper-pencil methods for assessing chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer.* 2017; 25(11):3437–46. doi:10.1007/s00520-017-3764-y.
 66. Lavoie Smith EM, Haupt R, Kelly JP, Lee D, Kanzawa-Lee G, Knoerl R, et al. The Content Validity of a Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Patient-Reported Outcome Measure. *Oncol Nurs Forum.* 2017; 44(5):580–8. doi:10.1188/17.ONF.580-588.
 67. Smith EML, Banerjee T, Yang JJ, Bridges CM, Alberti P, Sloan JA, Loprinzi C. Psychometric Testing of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy 20-Item Scale Using Pooled Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Outcome Measures Standardization and Alliance for Clinical Trials in Oncology A151408 Study Data. *Cancer Nurs.* 2019; 42(3):179–89. doi:10.1097/NCC.0000000000000596.
 68. Smith EML, Knoerl R, Yang JJ, Kanzawa-Lee G, Lee D, Bridges CM. In Search of a Gold Standard Patient-Reported Outcome Measure for Use in Chemotherapy- Induced Peripheral Neuropathy Clinical Trials. *Cancer Control.* 2018; 25(1):1073274818756608. doi:10.1177/1073274818756608.
 69. Yeo F, Ng CC, Loh KWJ, Molassiotis A, Cheng HL, Au JSK, et al. Minimal clinically important difference of the EORTC QLQ-CIPN20 for worsening peripheral neuropathy in patients receiving neurotoxic chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2019; 27(12):4753–62. doi:10.1007/s00520-019-04771-8.
 70. Le-Rademacher J, Kanwar R, Seisler D, Pachman DR, Qin R, Abyzov A, et al. Patient-reported (EORTC QLQ-CIPN20) versus physician-reported (CTCAE) quantification of oxaliplatin- and paclitaxel/carboplatin-induced peripheral neuropathy in NCCTG/Alliance clinical trials. *Support Care Cancer.* 2017; 25(11):3537–44. doi:10.1007/s00520-017-3780-y.
 71. Richardson PG, Delforge M, Beksac M, Wen P, Jongen JL, Sezer O, et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia.* 2012; 26(4):595–608. doi:10.1038/leu.2011.346.
 72. Sanchez L, LeLeu X, Beaumont JL, Yu H, Hudgens S, Simonova M, et al. Peripheral neuropathy symptoms, pain, and functioning in previously treated multiple myeloma patients treated with selinexor, bortezomib, and dexamethasone. *American journal of hematology.* 2021; 96(10):E383-E386. doi:10.1002/ajh.26282.
 73. Laforgia M, Laface C, Calabrò C, Ferraiuolo S, Ungaro V, Tricarico D, et al. Peripheral Neuropathy under Oncologic Therapies: A Literature Review on Pathogenetic Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(4):1–22. doi:10.3390/ijms22041980.
 74. Watson JC, Dyck PJB. Peripheral Neuropathy: A Practical Approach to Diagnosis and Symptom Management. *Mayo Clinic proceedings.* 2015; 90(7):940–51. doi:10.1016/j.mayocp.2015.05.004.

75. Selvy M, Kerckhove N, Pereira B, Barreau F, Nguyen D, Busserolles J, et al. Prevalence of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Multiple Myeloma Patients and its Impact on Quality of Life: A Single Center Cross-Sectional Study. *Front Pharmacol.* 2021; 12):637593. doi:10.3389/fphar.2021.637593.
76. Grammatico S, Cesini L, Petrucci MT. Managing treatment-related peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. *Blood Lymphat Cancer.* 2016; 6):37–47. doi:10.2147/BLCTT.S91251.
77. Bird SA, Boyd K. Multiple myeloma: an overview of management. *Palliat Care Soc Pract.* 2019; 13):1178224219868235. doi:10.1177/1178224219868235.
78. Eremenco S, Chen W-H, Blum SI, Bush EN, Bushnell DM, DeBusk K, et al. Comparing patient global impression of severity and patient global impression of change to evaluate test–retest reliability of depression, non-small cell lung cancer, and asthma measures. *Qual Life Res.* 2022; 31(12):3501–12. doi:10.1007/s11136-022-03180-5.
79. Ferguson L, Scheman J. Patient global impression of change scores within the context of a chronic pain rehabilitation program. *The Journal of Pain.* 2009; 10(4):S73. doi:10.1016/j.jpain.2009.01.258.
80. Rampakakis E, Ste-Marie PA, Sampalis JS, Karellis A, Shir Y, Fitzcharles M-A. Real-life assessment of the validity of patient global impression of change in fibromyalgia. *RMD Open.* 2015; 1(1):e000146. doi:10.1136/rmdopen-2015-000146.
81. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Luspatercept (neues Anwendungsgebiet: β -Thalassämie, nicht-transfusionsabhängige Anämie): Vom 21. September 2023. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9784/2023-09-21_AM-RL-XII_Luspatercept_D-933_TrG.pdf. [Zugriff am: 18.10.2023].
82. Viktrup L, Hayes RP, Wang P, Shen W. Construct validation of patient global impression of severity (PGI-S) and improvement (PGI-I) questionnaires in the treatment of men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *BMC Urol.* 2012; 12):30. doi:10.1186/1471-2490-12-30.
83. Snyder ES, Tao P, Svetnik V, Lines C, Herring WJ. Use of the single-item Patient Global Impression-Severity scale as a self-reported assessment of insomnia severity. *J Sleep Res.* 2021; 30(1):e13141. doi:10.1111/jsr.13141.
84. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Carfilzomib (multiples Myelom) – Addendum zum Auftrag A21-08. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4638/2021-07-15_Addendum-IQWiG_Carfilzomib_D-617.pdf. [Zugriff am: 08.08.2023].
85. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Isatuximab (multiples Myelom, nach ≥ 1 Vortherapie) – Addendum zum Auftrag A21-60. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5007/2021-11-04_Addendum-IQWiG_Isatuximab_D-676.pdf. [Zugriff am: 08.08.2023].
86. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §

- 35a SGB V Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6794/2020-08-20_AM-RLXII_. [Zugriff am: 10.07.2023].
87. Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz (BMJV). Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG):. Neugefasst durch Bek. v. 12.12.2005 I 3394; zuletzt geändert durch Art. 8c G v. 20.12.2022 I 2793. 2022. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/AMG.pdf. [Zugriff am: 10.07.2023].
88. European Medicines Agency (EMA). ICH E6 (R3) Guideline on good clinical practice (GCP): Step 2b. 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-ich-e6-r3-guideline-good-clinical-practice-gcp-step-2b_en.pdf. [Zugriff am: 02.08.2023].
89. Hernán MA, Robins JM. Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available. *Am J Epidemiol.* 2016; 183(8):758–64. doi:10.1093/aje/kwv254.
90. White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. *Stat Med.* 2011; 30(4):377–99. doi:10.1002/sim.4067.
91. Sterne JAC, White IR, Carlin JB, Spratt M, Royston P, Kenward MG, et al. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *BMJ.* 2009; 338):b2393. doi:10.1136/bmj.b2393.
92. Benedetto U, Head SJ, Angelini GD, Blackstone EH. Statistical primer: propensity score matching and its alternatives. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018; 53(6):1112–7. doi:10.1093/ejcts/ezy167.
93. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res.* 2011; 46(3):399–424. doi:10.1080/00273171.2011.568786.
94. Cole SR, Hernán MA. Adjusted survival curves with inverse probability weights. *Comput Methods Programs Biomed.* 2004; 75(1):45–9. doi:10.1016/j.cmpb.2003.10.004.
95. Lee BK, Lessler J, Stuart EA. Weight trimming and propensity score weighting. *PLoS One.* 2011; 6(3):e18174. doi:10.1371/journal.pone.0018174.
96. Lin DY, Wei LJ. The Robust Inference for the Cox Proportional Hazards Model. *Journal of the American Statistical Association.* 1989; 84(408):1074. doi:10.2307/2290085.
97. Stensrud MJ, Hernán MA. Why Test for Proportional Hazards? *JAMA.* 2020; 323(14):1401–2. doi:10.1001/jama.2020.1267.
98. Zhao H, Tsiatis AA. Efficient estimation of the distribution of quality-adjusted survival time. *Biometrics.* 1999; 55(4):1101–7. doi:10.1111/j.0006-341x.1999.01101.x.
99. Jagannath S, Lin Y, Goldschmidt H, Reece D, Nooka A, Senin A, et al. KarMMa-RW: comparison of idecabtagene vicleucel with real-world outcomes in relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2021; 11(6):116. doi:10.1038/s41408-021-00507-2.
100. Lash TL, Fox MP, Cooney D, Lu Y, Forshee RA. Quantitative Bias Analysis in Regulatory Settings. *Am J Public Health.* 2016; 106(7):1227–30. doi:10.2105/AJPH.2016.303199.
101. VanderWeele TJ, Ding P. Sensitivity Analysis in Observational Research: Introducing the E-Value. *Ann Intern Med.* 2017; 167(4):268–74. doi:10.7326/M16-2607.

102. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, Bahlis NJ, Miles Prince H, Niesvizky R, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med.* 2023; 29(9):2259–67. doi:10.1038/s41591-023-02528-9.
103. ClinicalTrialsGOV. MagnetisMM-3: Study Of Elranatamab (PF-06863135) Monotherapy in Participants With Multiple Myeloma Who Are Refractory to at Least One PI, One IMiD and One Anti-CD38 mAb: NCT04649359 / 2020-004533-21. 2023. Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04649359>. [Zugriff am: 16.11.2023].
104. EU-Clinical Trials Register. MAGNETISMM-3 AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, NON-RANDOMIZED PHASE 2 STUDY OF ELRANATAMAB (PF-06863135) MONOTHERAPY IN PARTICIPANTS WITH MULTIPLE MYELOMA WHO ARE REFRACTORY TO AT LEAST ONE PROTEASOME INHIBITOR: 2020-004533-21. 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004533-21. [Zugriff am: 16.11.2023].
105. WHO ICTRP. MagnetisMM-3: Study Of Elranatamab (PF-06863135) Monotherapy in Participants With Multiple Myeloma Who Are Refractory to at Least One PI, One IMiD and One Anti-CD38 mAb: NCT04649359 / 2020-004533-21. 2023. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04649359>. [Zugriff am: 16.11.2023].
106. WHO ICTRP. MagnetisMM-3: Study Of Elranatamab (PF-06863135) Monotherapy in Participants With Multiple Myeloma Who Are Refractory to at Least One PI, One IMiD and One Anti-CD38 mAb: NCT04649359. 2023. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210228>. [Zugriff am: 16.11.2023].
107. Pfizer Inc. Final Protocol Amendment 10: MAGNETISMM-3 AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, NON-RANDOMIZED PHASE 2 STUDY OF ELRANATAMAB (PF-06863135) MONOTHERAPY IN PARTICIPANTS WITH MULTIPLE MYELOMA WHO ARE REFRACTORY TO AT LEAST ONE PROTEASOME INHIBITOR, ONE IMMUNOMODULATORY DRUG AND ONE ANTI-CD38 ANTIBODY 2023.
108. Pfizer Deutschland GmbH. Zusatzanalysen zur Studie C1071003 (MagnetisMM-3) und zum indirekten Vergleich mit der Kohorte aus der TM-MM-Datenbank 2023.
109. Pfizer Inc. C1071035 NON-INTERVENTIONAL STUDY PROTOCOL: Comparative Effectiveness of Elranatamab (PF 06863135) in Clinical Study C1071003 Versus Standard of Care (SOC) in a Real-World (RW) External Control Arm of Patients with Triple-Class Refractory (TCR) Multiple Myeloma (MM) from TherapyMonitor MM Germany 2023.
110. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic proceedings.* 2016; 91(1):101–19. doi:10.1016/j.mayocp.2015.11.007.
111. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo, Iguaracyra Barreto de Oliveira, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022; 36(7):1720–48. doi:10.1038/s41375-022-01620-2.
112. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and

- follow-up. *Annals of oncology* : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2017; 28(suppl_4):iv52-iv61. doi:10.1093/annonc/mdx096.
113. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018: Multiples Myelom. 2021. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/kid_2021_c90_multiples_myelom.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 21.11.2023].
114. Firth J. Haematology: multiple myeloma. *Clinical medicine (London, England)*. 2019; 19(1):58–60. doi:10.7861/clinmedicine.19-1-58.
115. Fairfield H, Falank C, Avery L, Reagan MR. Multiple myeloma in the marrow: pathogenesis and treatments. *Ann N Y Acad Sci*. 2016; 1364(1):32–51. doi:10.1111/nyas.13038.
116. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American journal of hematology*. 2020; 95(5):548–67. doi:10.1002/ajh.25791.
117. Europäische Kommission. DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 7.12.2023 über die Erteilung einer bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel "ELREXFIO - Elranatamab" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2023. Verfügbar unter:
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231207161098/dec_161098_de.pdf. [Zugriff am: 10.01.2024].
118. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS). Idecabtagen vicleucel (Abecma) - Modul 4 A: 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. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5388/2021_12_28_Modul4A_Idecabtagen_vicleucel.pdf. [Zugriff am: 18.10.2023].
119. Stemline Therapeutics B.V. Selinexor (Nexpovio®) - Modul 4B: Selinexor in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6074/2022_09_28_Modul4B_Selinexor.pdf. [Zugriff am: 27.11.2023].
120. Oncoceptides AB. Melphalanflufenamid (Pepaxti®) - Modul 4 A: Melphalanflufenamid ist in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom angezeigt, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem immunmodulatorischen Mittel und einem monoklonalen CD38-Antikörper refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation

- mindestens drei Jahre betragen. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6108/2022_09_30_Modul4A_Melphalanflufenamid.pdf. [Zugriff am: 18.10.2023].
121. Janssen-Cilag GmbH. Ciltacabtagene Autoleucel (CARVYKTI®) - Modul 4 A: Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6401/2023_02_14_Janssen_Dossier_Ciltacel_rrMM_Modul4.pdf. [Zugriff am: 27.11.2023].
122. Pfizer Inc. Elranatamab Indirect Treatment Comparison Report: Matching-adjusted indirect treatment comparison (MAIC) of elranatamab versus approved therapies for the treatment of patients with multiple myeloma who are exposed or refractory to at least one proteasome inhibitor, one immunomodulatory drug, and one anti-CD38 monoclonal antibody 2023.
123. Mol I, Hu Y, LeBlanc TW, Cappelleri JC, Chu H, Nador G, et al. A matching-adjusted indirect comparison of the efficacy of elranatamab versus physician's choice of treatment in patients with triple-class exposed/refractory multiple myeloma. *Curr Med Res Opin.* 2023):1–9. doi:10.1080/03007995.2023.2277850.
124. Pfizer Inc. C1071024 NON-INTERVENTIONAL (NI) FINAL STUDY REPORT: Comparative Effectiveness of Elranatamab (PF 06863135) in Clinical Study C1071003 Versus Standard of Care (SOC) in Real-World (RW) External Control Arms in Patients with Triple-Class Refractory (TCR) Multiple Myeloma (MM) 2022.
125. Pfizer Inc. C1071031 NON-INTERVENTIONAL (NI) FINAL STUDY REPORT: Comparative Effectiveness of Elranatamab (PF 06863135) in Clinical Study C1071003 Versus Standard of Care (SOC) in Real-World (RW) External Control Arms in Patients with Triple-Class Refractory (TCR) Multiple Myeloma (MM) 2023.
126. Pfizer Inc. Elranatamab Risk Management Plan 2023.
127. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health.* 2004; 94(3):361–6. doi:10.2105/ajph.94.3.361.
128. Pfizer Inc. Statistical Analysis Plan (SAP) C1071003: AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, NON-RANDOMIZED PHASE 2 STUDY OF ELRANATAMAB (PF-06863135) MONOTHERAPY IN PARTICIPANTS WITH MULTIPLE MYELOMA WHO ARE REFRACTORY TO AT LEAST ONE PROTEASOME INHIBITOR, ONE IMMUNOMODULATORY DRUG AND ONE ANTI-CD38 ANTIBODY 2022.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²² Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2023	
Zeitsegment	1974 to 2023 November 15	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Multiple Myeloma/	97660
2	(multiple* adj1 myelom*).mp.	107270
3	Myeloma?.mp.	127763
4	exp Plasmacytoma/	13838
5	plasm##ytom*.mp.	16785
6	(((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*) or ((plasma cell or plasmacell) adj1 neoplasm*) or ((plasma cell or plasmacell) adj1 dyscrasia)).mp.	7031
7	myelomatosis.mp.	533
8	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	113
9	(RRMM or RR-MM or "r/r MM" or TRMM).mp.	3919
10	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9	139467
11	(PF-06863135 OR PF06863135 OR "PF 06863135").mp.	63
12	exp Elranatamab/	91
13	Elranatamab.mp.	94
14	ELREXFIO.mp.	3
15	11 OR 12 OR 13 OR 14	116
16	10 AND 15	114
17	limit 16 to (english or german)	113
18	remove duplicates from 17	107

Datenbankname	MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2023	
Zeitsegment	1946 to November 15, 2023	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Multiple Myeloma/	48182
2	(multiple* adj1 myelom*).mp.	61653
3	Myeloma?.mp.	72030
4	exp Plasmacytoma/	8892
5	plasm###ytom*.mp.	12124
6	((((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*) or ((plasma cell or plasmacell) adj1 neoplasm*) or ((plasma cell or plasmacell) adj1 dyscrasia)).mp.	4819
7	myelomatosis.mp.	784
8	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	235
9	(RRMM or RR-MM or "r/r MM" or TRMM).mp.	994
10	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9	81080
11	(PF-06863135 OR PF06863135 OR "PF 06863135").mp.	3
12	Elranatamab.mp.	17
13	ELREXFIO.mp.	2
14	11 OR 12 OR 13	18
15	10 AND 14	17
16	limit 15 to (english or german)	16
17	remove duplicates from 16	14

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2023	
Zeitsegment	1991 – Oktober 2023	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Multiple Myeloma/	2782
2	(multiple* adj1 myelom*).mp.	6060
3	Myeloma?.mp.	6530
4	exp Plasmacytoma/	147
5	plasm###ytom*.mp.	325
6	(((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*) or ((plasma cell or plasmacell) adj1 neoplasm*) or ((plasma cell or plasmacell) adj1 dyscrasia)).mp.	745
7	myelomatosis.mp.	36
8	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	7
9	(RRMM or RR-MM or "r/r MM" or TRMM).mp.	640
10	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9	6689
11	(PF-06863135 OR PF06863135 OR "PF 06863135").mp.	8
12	Elranatamab.mp.	9
13	ELREXFIO.mp.	0
14	11 OR 12 OR 13	9
15	10 AND 14	9
16	limit 15 to (english or german)	9
17	remove duplicates from 16	9

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2023	
Zeitsegment	1974 to 2023 November 15	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Multiple Myeloma/	97660
2	(multiple* adj1 myelom*).mp.	107270
3	Myeloma?.mp.	127763
4	exp Plasmacytoma/	13838
5	plasm##ytom*.mp.	16785
6	((((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*) or ((plasma cell or plasmacell) adj1 neoplasm*) or ((plasma cell or plasmacell) adj1 dyscrasia)).mp.	7031
7	myelomatosis.mp.	533
8	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	113
9	(RRMM or RR-MM or "r/r MM" or TRMM).mp.	3919
10	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9	139467
11	(PF-06863135 OR PF06863135 OR "PF 06863135").mp.	63
12	exp Elranatamab/	91
13	Elranatamab.mp.	94
14	ELREXFIO.mp.	3
15	11 OR 12 OR 13 OR 14	116
16	10 AND 15	114
17	limit 16 to (english or german)	113
18	remove duplicates from 17	107

Datenbankname	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2023	
Zeitsegment	1946 to November 15, 2023	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Multiple Myeloma/	48182
2	(multiple* adj1 myelom*).mp.	61653
3	Myeloma?.mp.	72030
4	exp Plasmacytoma/	8892
5	plasm###ytom*.mp.	12124
6	((((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*) or ((plasma cell or plasmacell) adj1 neoplasm*) or ((plasma cell or plasmacell) adj1 dyscrasia)).mp.	4819
7	myelomatosis.mp.	784
8	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	235
9	(RRMM or RR-MM or "r/r MM" or TRMM).mp.	994
10	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9	81080
11	(PF-06863135 OR PF06863135 OR "PF 06863135").mp.	3
12	Elranatamab.mp.	17
13	ELREXFIO.mp.	2
14	11 OR 12 OR 13	18
15	10 AND 14	17
16	limit 15 to (english or german)	16
17	remove duplicates from 16	14

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2023	
Zeitsegment	1991 – Oktober 2023	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Multiple Myeloma/	2782
2	(multiple* adj1 myelom*).mp.	6060
3	Myeloma?.mp.	6530
4	exp Plasmacytoma/	147
5	plasm###ytom*.mp.	325
6	((((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*) or ((plasma cell or plasmacell) adj1 neoplasm*) or ((plasma cell or plasmacell) adj1 dyscrasia)).mp.	745
7	myelomatosis.mp.	36
8	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	7
9	(RRMM or RR-MM or "r/r MM" or TRMM).mp.	640
10	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9	6689
11	(PF-06863135 OR PF06863135 OR "PF 06863135").mp.	8
12	Elranatamab.mp.	9
13	ELREXFIO.mp.	0
14	11 OR 12 OR 13	9
15	10 AND 14	9
16	limit 15 to (english or german)	9
17	remove duplicates from 16	9

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	16.11.2023
Eingabeoberfläche	Other terms
Suchstrategie	Elranatamab OR PF-06863135 OR PF06863135 OR "PF 06863135" OR ELREXFIO
Treffer	17

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	16.11.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Elranatamab OR PF-06863135 OR PF06863135 OR "PF 06863135" OR ELREXFIO
Treffer	4

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx
Datum der Suche	16.11.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Elranatamab OR PF-06863135 OR PF06863135 OR "PF 06863135" OR ELREXFIO
Treffer	31

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	16.11.2023
Eingabeoberfläche	Other terms
Suchstrategie	Elranatamab OR PF-06863135 OR PF06863135 OR "PF 06863135" OR ELREXFIO
Treffer	17

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	16.11.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Elranatamab OR PF-06863135 OR PF06863135 OR "PF 06863135" OR ELREXFIO
Treffer	4

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx
Datum der Suche	16.11.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Elranatamab OR PF-06863135 OR PF06863135 OR "PF 06863135" OR ELREXFIO
Treffer	31

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Elranatamab in das Volltextscreening der bibliografischen Literaturrecherche eingeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurden keine relevanten weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Elranatamab im Volltextscreening der bibliografischen Literaturrecherche gesichtet und dann ausgeschlossen.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

1. ClinicalTrialsGOV 2022. *MAGNETISMM-2: Study of Elranatamab (PF-06863135) in Japanese Participants With Multiple Myeloma: NCT04798586*. Studiennummer des Sponsors: C1071002. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04798586>, abgerufen am: 16.11.2023.
Ausschlussgrund: A2.
2. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Clinical Trial of Four Medicines (Elranatamab Plus Carfilzomib and Dexamethasone or Maplirpacept) in People With Relapsed Refractory Multiple Myeloma: NCT05675449*. Studiennummer des Sponsors: C1071020 MAGNETISMM-20. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05675449>, abgerufen am: 16.11.2023.
Ausschlussgrund: A2.
3. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Activity of the Combination of Cevostamab and Elranatamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (R/R MM): NCT05927571 / 2022-501724-15*. Studiennummer des Sponsors: GO43979. Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05927571>, abgerufen am: 16.11.2023.
Ausschlussgrund: A2.
4. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study of Elranatamab (PF-06863135) in Chinese Participants With Refractory Multiple Myeloma: NCT05228470*. Studiennummer des Sponsors: C1071008. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05228470>, abgerufen am: 16.11.2023.
Ausschlussgrund: A2.
5. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study to Learn About the Effectiveness of the Medicine Called Elranatamab in People With Relapsed Refractory Multiple Myeloma: NCT05932290*. Studiennummer des Sponsors: C1071031. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05932290>, abgerufen am: 16.11.2023.
Ausschlussgrund: A2.

6. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study to Learn About the Effects of the Combination of Elranatamab (PF-06863135), Daratumumab, and Lenalidomide Compared With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Not Candidates for Transplant: NCT05623020 / 2021-000803-20*. Studiennummer des Sponsors: C1071006. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05623020>, abgerufen am: 16.11.2023.
Ausschlussgrund: A1.
7. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study to Learn About the Medicine (Called Elranatamab) in People With Relapsed Refractory Multiple Myeloma: NCT05565391*. Studiennummer des Sponsors: C1071024. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05565391>, abgerufen am: 16.11.2023.
Ausschlussgrund: A2.
8. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study to Learn About the Study Medicine (Elranatamab) Either Alone or in Combination With Dexamethasone in Participants With Multiple Myeloma That Has Come Back After Responding to Treatment or Has Not Responded to Treatment: NCT05014412*. Studiennummer des Sponsors: C1071009 MagnetisMM-9. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05014412>, abgerufen am: 16.11.2023.
Ausschlussgrund: A2.
9. ClinicalTrialsGOV 2023. *Elranatamab Expanded Access Protocol in Adults With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: NCT05462639*. Studiennummer des Sponsors: C1071017. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05462639>, abgerufen am: 16.11.2023.
Ausschlussgrund: A7.
10. ClinicalTrialsGOV 2023. *Elranatamab Post Trial Access Study for Participants With Multiple Myeloma (MM): NCT06057402*. Studiennummer des Sponsors: C1071015. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06057402>, abgerufen am: 16.11.2023.
Ausschlussgrund: A7.
11. ClinicalTrialsGOV 2023. *MagnetisMM-4: Umbrella Study of Elranatamab (PF-06863135) in Combination With Anti-Cancer Treatments in Multiple Myeloma: NCT05090566 / 2021-003885-11*. Studiennummer des Sponsors: C1071004 Umbrella Study MAGNETISMM-4. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05090566>, abgerufen am: 16.11.2023.
Ausschlussgrund: A2.
12. ClinicalTrialsGOV 2023. *MagnetisMM-5: Study of Elranatamab (PF-06863135) Monotherapy and Elranatamab + Daratumumab Versus Daratumumab + Pomalidomide + Dexamethasone in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: NCT05020236 / 2021-000044-22*. Studiennummer des Sponsors: C1071005 MAGNETISMM-5. Pfizer (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05020236>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A1.

13. ClinicalTrialsGOV 2023. *PF-06863135 As Single Agent And In Combination With Immunomodulatory Agents In Relapse/Refractory Multiple Myeloma: NCT03269136 / 2019-000822-24*. Studiennummer des Sponsors: C1071001. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03269136>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A2.

14. ClinicalTrialsGOV 2023. *Pre-approval Single-patient Expanded Access for Elranatamab (PF-06863135): NCT05238311*. Studiennummer des Sponsors: C107. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05238311>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A7.

15. ClinicalTrialsGOV 2023. *Self-administration of Subcutaneous Elranatamab in the Patients' Homes: NCT06015542*. Studiennummer des Sponsors: ERICA. Odense University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06015542>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A1.

16. ClinicalTrialsGOV 2023. *Study With Elranatamab Versus Lenalidomide in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma After Transplant: NCT05317416 / 2021-006052-14*. Studiennummer des Sponsors: C1071007 MagnetisMM-7. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05317416>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A1.

17. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, 2-arm, phase 3 study of elranatamab (PF-06863135) versus lenalidomide in patients with newly diagnosed multiple myeloma who are minimal residual disease-positive after undergoing auto: 2021-006052-14*.

Studiennummer des Sponsors: C1071007. PFIZER INC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006052-14, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A1.

18. EU-Clinical Trials Register 0000. *AN OPEN-LABEL, 3-ARM, MULTICENTER, RANDOMIZED PHASE 3 STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ELRANATAMAB (PF-06863135) MONOTHERAPY AND ELRANATAMAB + DARATUMUMAB VERSUS DARATUMUMAB + POMALI: 2021-000044-22*.

Studiennummer des Sponsors: C1071005. Pfizer Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000044-22, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A1.

19. EU-Clinical Trials Register 0000. *MAGNETISMM-6: AN OPEN-LABEL, 2-ARM, MULTICENTER, RANDOMIZED PHASE 3 STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ELRANATAMAB (PF-06863135) + DARATUMUMAB + LENALIDOMIDE VERSUS DARATUMUMAB + LENA: 2021-000803-20*. Studiennummer des Sponsors: C1071006. Pfizer Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000803-20, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A1.

20. WHO ICTRP 2022. *A Phase 3 Study With Elranatamab Versus Lenalidomide in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma After Transplant: 2021-006052-14*. Studiennummer des Sponsors: C1071007. Pfizer Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-006052-14-CZ>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A1.

21. WHO ICTRP 2022. *A Phase 3 Study With Elranatamab Versus Lenalidomide in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma After Transplant: 2021-006052-14*. Studiennummer des Sponsors: 2021-006052-14. Pfizer Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-006052-14-HU>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A1.

22. WHO ICTRP 2022. *A Phase 3 Study With Elranatamab Versus Lenalidomide in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma After Transplant: 2021-006052-14*. Studiennummer des Sponsors: C1071007. Pfizer Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-006052-14-ES>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A1.

23. WHO ICTRP 2023. *A Clinical Trial of Four Medicines (Elranatamab Plus Carfilzomib and Dexamethasone or Maplirpacept) in People With Relapsed Refractory Multiple Myeloma: NCT05675449*. Studiennummer des Sponsors: MAGNETISMM-20;C1071020. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05675449>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A2.

24. WHO ICTRP 2023. *A Phase 3 Study of Elranatamab (PF-06863135) Monotherapy and Elranatamab + Daratumumab Versus Daratumumab + Pomalidomide + Dexamethasone in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: NCT05020236 / 2021-000044-22*. Studiennummer des Sponsors: NCT05020236. Pfizer Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000044-22-SE>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A1.

25. WHO ICTRP 2023. *A Phase 3 Study With Elranatamab Versus Lenalidomide in Patients With: 2021-006052-14*. Studiennummer des Sponsors: *CTRI/2022/04/041918 Final Protocol, 29 November 2021; C1071007 Protocol Amendment 1, 4 May 2022; C1071007 Protocol Amendment 2, 28 Nov 2022*. PFIZER INC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/04/041918>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A1.

26. WHO ICTRP 2023. *A Phase 3 Study With Elranatamab Versus Lenalidomide in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma After Transplant: NCT05317416 / 2021-006052-14*. Studiennummer des Sponsors: *NCT05317416*. Pfizer Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-006052-14-NO>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A1.

27. WHO ICTRP 2023. *A Phase 3 Study With Elranatamab Versus Lenalidomide in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma After Transplant: NCT05317416 / 2021-006052-14*. Studiennummer des Sponsors: *NCT05317416*. Pfizer Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-006052-14-DE>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A1.

28. WHO ICTRP 2023. *A Phase 3 Study With Elranatamab Versus Lenalidomide in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma After Transplant: NCT05317416 / 2021-006052-14*. Studiennummer des Sponsors: *NCT05317416*. Pfizer Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-006052-14-FI>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A1.

29. WHO ICTRP 2023. *A Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Activity of the Combination of Cevostamab and Elranatamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (R/R MM): NCT05927571 / 2022-501724-15*. Studiennummer des Sponsors: *NCT05927571*. Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05927571>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A2.

30. WHO ICTRP 2023. *A Study of Elranatamab (PF-06863135) in Chinese Participants With Refractory Multiple Myeloma: NCT05228470*. Studiennummer des Sponsors: *C1071008*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05228470>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A7.

31. WHO ICTRP 2023. *A Study to Learn About the Effectiveness of the Medicine Called Elranatamab in People With Relapsed Refractory Multiple Myeloma: NCT05932290*. Studiennummer des Sponsors: *C1071031*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05932290>, abgerufen am: 16.11.2023.
Ausschlussgrund: A2.

32. WHO ICTRP 2023. *A Study to Learn About the Effects of the Combination of Elranatamab (PF-06863135), Daratumumab, and Lenalidomide Compared With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Not Candidates for Transplant: NCT05623020*. Studiennummer des Sponsors: *JPRN-jRCT2021220036*. Kawai Norisuke (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2021220036>, abgerufen am: 16.11.2023.
Ausschlussgrund: A1.

33. WHO ICTRP 2023. *A Study to Learn About the Effects of the Combination of Elranatamab (PF-06863135), Daratumumab, and Lenalidomide Compared With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Not Candidates for Transplant: NCT05623020 / 2021-000803-20*. Studiennummer des Sponsors: *NCT05623020*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05623020>, abgerufen am: 16.11.2023.
Ausschlussgrund: A1.

34. WHO ICTRP 2023. *A Study to Learn About the Medicine (Called Elranatamab) in People With Relapsed Refractory Multiple Myeloma: NCT05565391*. Studiennummer des Sponsors: *C1071024*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05565391>, abgerufen am: 16.11.2023.
Ausschlussgrund: A2.

35. WHO ICTRP 2023. *A Study to Learn About the Study Medicine (Elranatamab) Either Alone or in Combination With Dexamethasone in Participants With Multiple Myeloma That Has Come Back After Responding to Treatment or Has Not Responded to Treatment: NCT05014412*. Studiennummer des Sponsors: *MagnetisMM-9;C1071009*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05014412>, abgerufen am: 16.11.2023.
Ausschlussgrund: A2.

36. WHO ICTRP 2023. *An open label, multicenter, phase II study of Elranatamab as single agent for the treatment of relapsed or refractory myeloma in patients previously exposed to three-drug classes: 2023-504273-21*. Studiennummer des Sponsors: *2023-504273-21*. Pethema Fundacion (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-504273-21-00>, abgerufen am: 16.11.2023.
Ausschlussgrund: A2.

37. WHO ICTRP 2023. *Elranatamab Expanded Access Protocol in Adults With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: NCT05462639*. Studiennummer des Sponsors: *C1071017*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05462639>, abgerufen am: 16.11.2023.
Ausschlussgrund: A7.

38. WHO ICTRP 2023. *Elranatamab Post Trial Access Study for Participants With Multiple Myeloma (MM): NCT06057402*. Studiennummer des Sponsors: C1071015. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06057402>, abgerufen am: 16.11.2023.
Ausschlussgrund: A7.

39. WHO ICTRP 2023. *MagnetisMM-4: Umbrella Study of Elranatamab (PF-06863135) in Combination With Anti-Cancer Treatments in Multiple Myeloma: NCT05090566 / 2021-003885-11*. Studiennummer des Sponsors: Umbrella. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05090566>, abgerufen am: 16.11.2023.
Ausschlussgrund: A2.

40. WHO ICTRP 2023. *MagnetisMM-6: A Phase 3 Study of Elranatamab (PF-06863135) + Daratumumab + Lenalidomide Versus Daratumumab + Lenalidomide + Dexamethasone in Transplant-Ineligible Participants With Newly-Diagnosed Multiple Myeloma: 2021-000803-20*. Studiennummer des Sponsors: 2021-000803-20. Pfizer Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000803-20-ES>, abgerufen am: 16.11.2023.
Ausschlussgrund: A1.

41. WHO ICTRP 2023. *MagnetisMM-9: Study of PF-06863135 Monotherapy in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: NCT05014412*. Studiennummer des Sponsors: JPRN-jRCT2051210103. Kawai Norisuke (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051210103>, abgerufen am: 16.11.2023.
Ausschlussgrund: A2.

42. WHO ICTRP 2023. *PF-06863135 As Single Agent And In Combination With Immunomodulatory Agents In Relapse/Refractory Multiple Myeloma: NCT03269136 / 2019-000822-24*. Studiennummer des Sponsors: NCT03269136. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03269136>, abgerufen am: 16.11.2023.
Ausschlussgrund: A2.

43. WHO ICTRP 2023. *Pre-approval Single-patient Expanded Access for Elranatamab (PF-06863135): NCT05238311*. Studiennummer des Sponsors: C107. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05238311>, abgerufen am: 16.11.2023.
Ausschlussgrund: A7.

44. WHO ICTRP 2023. *Self-administration of Subcutaneous Elranatamab in the Patients' Homes: NCT06015542*. Studiennummer des Sponsors: ERICA. Odense University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06015542>,

abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A1.

45. WHO ICTRP 2023. *Study of Elranatamab alone and Elranatamab plus Daratumumab compared to \hat{a} ??Daratumumab plus Pomalidomide plus Dexamethasone \hat{a} ?? in participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: NCT05020236 / 2021-000044-22.*

Studiennummer des Sponsors: CTRI/2022/04/041982 Version Final Protocol Amendment 1, 11 October. PFIZER INC (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/04/041982>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A1.

46. WHO ICTRP 2023. *Study of PF 06863135 in Japanese Participants With Multiple Myeloma: NCT04798586.* Studiennummer des Sponsors: JPRN-jRCT2021210002. Kawai Norisuke (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2021210002>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A2.

47. WHO ICTRP 2023. *Study of PF-06863135 Monotherapy and PF-06863135 + Daratumumab Versus Daratumumab + Pomalidomide + Dexamethasone in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: NCT05020236.* Studiennummer des Sponsors: JPRN-jRCT2041210098. Kawai Norisuke (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041210098>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A1.

48. WHO ICTRP 2023. *Study With Elranatamab Versus Lenalidomide in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma After Transplant: NCT05317416.* Studiennummer des Sponsors: JPRN-jRCT2031220060. Kawai Norisuke (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220060>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A1.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

1. ClinicalTrialsGOV 2022. *MAGNETISMM-2: Study of Elranatamab (PF-06863135) in Japanese Participants With Multiple Myeloma: NCT04798586*. Studiennummer des Sponsors: C1071002. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04798586>, abgerufen am: 16.11.2023.
Ausschlussgrund: A2.
2. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Clinical Trial of Four Medicines (Elranatamab Plus Carfilzomib and Dexamethasone or Maplirpacept) in People With Relapsed Refractory Multiple Myeloma: NCT05675449*. Studiennummer des Sponsors: C1071020 *MAGNETISMM-20*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05675449>, abgerufen am: 16.11.2023.
Ausschlussgrund: A2.
3. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Activity of the Combination of Cevostamab and Elranatamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (R/R MM): NCT05927571 / 2022-501724-15*. Studiennummer des Sponsors: GO43979. Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05927571>, abgerufen am: 16.11.2023.
Ausschlussgrund: A2.
4. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study of Elranatamab (PF-06863135) in Chinese Participants With Refractory Multiple Myeloma: NCT05228470*. Studiennummer des Sponsors: C1071008. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05228470>, abgerufen am: 16.11.2023.
Ausschlussgrund: A2.
5. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study to Learn About the Effectiveness of the Medicine Called Elranatamab in People With Relapsed Refractory Multiple Myeloma: NCT05932290*. Studiennummer des Sponsors: C1071031. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05932290>, abgerufen am: 16.11.2023.
Ausschlussgrund: A2.
6. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study to Learn About the Effects of the Combination of Elranatamab (PF-06863135), Daratumumab, and Lenalidomide Compared With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Not Candidates for Transplant: NCT05623020 / 2021-000803-20*. Studiennummer des Sponsors: C1071006. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05623020>, abgerufen am: 16.11.2023.
Ausschlussgrund: A1.
7. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study to Learn About the Medicine (Called Elranatamab) in People With Relapsed Refractory Multiple Myeloma: NCT05565391*. Studiennummer des Sponsors: C1071024. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05565391>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A2.

8. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study to Learn About the Study Medicine (Elranatamab) Either Alone or in Combination With Dexamethasone in Participants With Multiple Myeloma That Has Come Back After Responding to Treatment or Has Not Responded to Treatment: NCT05014412*. Studiennummer des Sponsors: C1071009 MagnetisMM-9. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05014412>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A2.

9. ClinicalTrialsGOV 2023. *Elranatamab Expanded Access Protocol in Adults With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: NCT05462639*. Studiennummer des Sponsors: C1071017. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05462639>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A7.

10. ClinicalTrialsGOV 2023. *Elranatamab Post Trial Access Study for Participants With Multiple Myeloma (MM): NCT06057402*. Studiennummer des Sponsors: C1071015. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06057402>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A7.

11. ClinicalTrialsGOV 2023. *MagnetisMM-4: Umbrella Study of Elranatamab (PF-06863135) in Combination With Anti-Cancer Treatments in Multiple Myeloma: NCT05090566 / 2021-003885-11*. Studiennummer des Sponsors: C1071004 Umbrella Study MAGNETISMM-4. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05090566>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A2.

12. ClinicalTrialsGOV 2023. *MagnetisMM-5: Study of Elranatamab (PF-06863135) Monotherapy and Elranatamab + Daratumumab Versus Daratumumab + Pomalidomide + Dexamethasone in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: NCT05020236 / 2021-000044-22*. Studiennummer des Sponsors: C1071005 MAGNETISMM-5. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05020236>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A1.

13. ClinicalTrialsGOV 2023. *PF-06863135 As Single Agent And In Combination With Immunomodulatory Agents In Relapse/Refractory Multiple Myeloma: NCT03269136 / 2019-000822-24*. Studiennummer des Sponsors: C1071001. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03269136>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A2.

14. ClinicalTrialsGOV 2023. *Pre-approval Single-patient Expanded Access for Elranatamab (PF-06863135): NCT05238311*. Studiennummer des Sponsors: C107. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05238311>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A7.

15. ClinicalTrialsGOV 2023. *Self-administration of Subcutaneous Elranatamab in the Patients' Homes: NCT06015542*. Studiennummer des Sponsors: ERICA. Odense University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06015542>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A1.

16. ClinicalTrialsGOV 2023. *Study With Elranatamab Versus Lenalidomide in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma After Transplant: NCT05317416 / 2021-006052-14*. Studiennummer des Sponsors: C1071007 MagnetisMM-7. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05317416>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A1.

17. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, 2-arm, phase 3 study of elranatamab (PF-06863135) versus lenalidomide in patients with newly diagnosed multiple myeloma who are minimal residual disease-positive after undergoing auto: 2021-006052-14*.

Studiennummer des Sponsors: C1071007. PFIZER INC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006052-14, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A1.

18. EU-Clinical Trials Register 0000. *AN OPEN-LABEL, 3-ARM, MULTICENTER, RANDOMIZED PHASE 3 STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ELRANATAMAB (PF-06863135) MONOTHERAPY AND ELRANATAMAB + DARATUMUMAB VERSUS DARATUMUMAB + POMALI: 2021-000044-22*.

Studiennummer des Sponsors: C1071005. Pfizer Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000044-22, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A1.

19. EU-Clinical Trials Register 0000. *MAGNETISMM-6: AN OPEN-LABEL, 2-ARM, MULTICENTER, RANDOMIZED PHASE 3 STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ELRANATAMAB (PF-06863135) + DARATUMUMAB + LENALIDOMIDE VERSUS DARATUMUMAB + LENA: 2021-000803-20*. Studiennummer des Sponsors:

C1071006. Pfizer Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000803-20, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A1.

20. WHO ICTRP 2022. *A Phase 3 Study With Elranatamab Versus Lenalidomide in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma After Transplant: 2021-006052-14*.

Studiennummer des Sponsors: C1071007. Pfizer Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-006052-14-CZ>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A1.

21. WHO ICTRP 2022. *A Phase 3 Study With Elranatamab Versus Lenalidomide in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma After Transplant: 2021-006052-14*. Studiennummer des Sponsors: 2021-006052-14. Pfizer Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-006052-14-HU>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A1.

22. WHO ICTRP 2022. *A Phase 3 Study With Elranatamab Versus Lenalidomide in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma After Transplant: 2021-006052-14*. Studiennummer des Sponsors: C1071007. Pfizer Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-006052-14-ES>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A1.

23. WHO ICTRP 2023. *A Clinical Trial of Four Medicines (Elranatamab Plus Carfilzomib and Dexamethasone or Maplirpacept) in People With Relapsed Refractory Multiple Myeloma: NCT05675449*. Studiennummer des Sponsors: MAGNETISMM-20;C1071020. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05675449>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A2.

24. WHO ICTRP 2023. *A Phase 3 Study of Elranatamab (PF-06863135) Monotherapy and Elranatamab + Daratumumab Versus Daratumumab + Pomalidomide + Dexamethasone in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: NCT05020236 / 2021-000044-22*. Studiennummer des Sponsors: NCT05020236. Pfizer Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000044-22-SE>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A1.

25. WHO ICTRP 2023. *A Phase 3 Study With Elranatamab Versus Lenalidomide in Patients With: 2021-006052-14*. Studiennummer des Sponsors: CTRI/2022/04/041918 Final Protocol, 29 November 2021;C1071007 Protocol Amendment 1, 4 May 2022;C1071007 Protocol Amendment 2, 28 Nov 2022. PFIZER INC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/04/041918>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A1.

26. WHO ICTRP 2023. *A Phase 3 Study With Elranatamab Versus Lenalidomide in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma After Transplant: NCT05317416 / 2021-006052-14*. Studiennummer des Sponsors: NCT05317416. Pfizer Inc. (Hrsg.). Verfügbar

unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-006052-14-NO>,
abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A1.

27. WHO ICTRP 2023. *A Phase 3 Study With Elranatamab Versus Lenalidomide in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma After Transplant: NCT05317416 / 2021-006052-14*. Studiennummer des Sponsors: NCT05317416. Pfizer Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-006052-14-DE>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A1.

28. WHO ICTRP 2023. *A Phase 3 Study With Elranatamab Versus Lenalidomide in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma After Transplant: NCT05317416 / 2021-006052-14*. Studiennummer des Sponsors: NCT05317416. Pfizer Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-006052-14-FI>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A1.

29. WHO ICTRP 2023. *A Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Activity of the Combination of Cevostamab and Elranatamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (R/R MM): NCT05927571 / 2022-501724-15*. Studiennummer des Sponsors: NCT05927571. Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05927571>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A2.

30. WHO ICTRP 2023. *A Study of Elranatamab (PF-06863135) in Chinese Participants With Refractory Multiple Myeloma: NCT05228470*. Studiennummer des Sponsors: C1071008. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05228470>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A7.

31. WHO ICTRP 2023. *A Study to Learn About the Effectiveness of the Medicine Called Elranatamab in People With Relapsed Refractory Multiple Myeloma: NCT05932290*. Studiennummer des Sponsors: C1071031. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05932290>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A2.

32. WHO ICTRP 2023. *A Study to Learn About the Effects of the Combination of Elranatamab (PF-06863135), Daratumumab, and Lenalidomide Compared With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Not Candidates for Transplant: NCT05623020*. Studiennummer des Sponsors: JPRN-jRCT2021220036. Kawai Norisuke (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2021220036>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A1.

33. WHO ICTRP 2023. *A Study to Learn About the Effects of the Combination of Elranatamab (PF-06863135), Daratumumab, and Lenalidomide Compared With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Not Candidates for Transplant: NCT05623020 / 2021-000803-20*. Studiennummer des Sponsors: NCT05623020. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05623020>, abgerufen am: 16.11.2023.
Ausschlussgrund: A1.
34. WHO ICTRP 2023. *A Study to Learn About the Medicine (Called Elranatamab) in People With Relapsed Refractory Multiple Myeloma: NCT05565391*. Studiennummer des Sponsors: C1071024. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05565391>, abgerufen am: 16.11.2023.
Ausschlussgrund: A2.
35. WHO ICTRP 2023. *A Study to Learn About the Study Medicine (Elranatamab) Either Alone or in Combination With Dexamethasone in Participants With Multiple Myeloma That Has Come Back After Responding to Treatment or Has Not Responded to Treatment: NCT05014412*. Studiennummer des Sponsors: MagnetisMM-9;C1071009. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05014412>, abgerufen am: 16.11.2023.
Ausschlussgrund: A2.
36. WHO ICTRP 2023. *An open label, multicenter, phase II study of Elranatamab as single agent for the treatment of relapsed or refractory myeloma in patients previously exposed to three-drug classes: 2023-504273-21*. Studiennummer des Sponsors: 2023-504273-21. Pethema Fundacion (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-504273-21-00>, abgerufen am: 16.11.2023.
Ausschlussgrund: A2.
37. WHO ICTRP 2023. *Elranatamab Expanded Access Protocol in Adults With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: NCT05462639*. Studiennummer des Sponsors: C1071017. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05462639>, abgerufen am: 16.11.2023.
Ausschlussgrund: A7.
38. WHO ICTRP 2023. *Elranatamab Post Trial Access Study for Participants With Multiple Myeloma (MM): NCT06057402*. Studiennummer des Sponsors: C1071015. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06057402>, abgerufen am: 16.11.2023.
Ausschlussgrund: A7.
39. WHO ICTRP 2023. *MagnetisMM-4: Umbrella Study of Elranatamab (PF-06863135) in Combination With Anti-Cancer Treatments in Multiple Myeloma: NCT05090566 / 2021-003885-11*. Studiennummer des Sponsors: Umbrella. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05090566>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A2.

40. WHO ICTRP 2023. *MagnetisMM-6: A Phase 3 Study of Elranatamab (PF-06863135) + Daratumumab + Lenalidomide Versus Daratumumab + Lenalidomide + Dexamethasone in Transplant-Ineligible Participants With Newly-Diagnosed Multiple Myeloma: 2021-000803-20*. Studiennummer des Sponsors: 2021-000803-20. Pfizer Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000803-20-ES>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A1.

41. WHO ICTRP 2023. *MagnetisMM-9: Study of PF-06863135 Monotherapy in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: NCT05014412*. Studiennummer des Sponsors: JPRN-jRCT2051210103. Kawai Norisuke (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051210103>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A2.

42. WHO ICTRP 2023. *PF-06863135 As Single Agent And In Combination With Immunomodulatory Agents In Relapse/Refractory Multiple Myeloma: NCT03269136 / 2019-000822-24*. Studiennummer des Sponsors: NCT03269136. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03269136>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A2.

43. WHO ICTRP 2023. *Pre-approval Single-patient Expanded Access for Elranatamab (PF-06863135): NCT05238311*. Studiennummer des Sponsors: C107. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05238311>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A7.

44. WHO ICTRP 2023. *Self-administration of Subcutaneous Elranatamab in the Patients' Homes: NCT06015542*. Studiennummer des Sponsors: ERICA. Odense University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06015542>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A1.

45. WHO ICTRP 2023. *Study of Elranatamab alone and Elranatamab plus Daratumumab compared to Daratumumab plus Pomalidomide plus Dexamethasone in participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: NCT05020236 / 2021-000044-22*. Studiennummer des Sponsors: CTRI/2022/04/041982 Version Final Protocol Amendment 1, 11 October. PFIZER INC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/04/041982>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A1.

46. WHO ICTRP 2023. *Study of PF 06863135 in Japanese Participants With Multiple Myeloma: NCT04798586*. Studiennummer des Sponsors: *JPRN-jRCT2021210002*. Kawai Norisuke (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2021210002>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A2.

47. WHO ICTRP 2023. *Study of PF-06863135 Monotherapy and PF-06863135 + Daratumumab Versus Daratumumab + Pomalidomide + Dexamethasone in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: NCT05020236*. Studiennummer des Sponsors: *JPRN-jRCT2041210098*. Kawai Norisuke (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041210098>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A1.

48. WHO ICTRP 2023. *Study With Elranatamab Versus Lenalidomide in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma After Transplant: NCT05317416*. Studiennummer des Sponsors: *JPRN-jRCT2031220060*. Kawai Norisuke (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220060>, abgerufen am: 16.11.2023.

Ausschlussgrund: A1.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-116 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-116 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MagnetisMM-3

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel und Zusammenfassung	<p>An Open-label, Multicenter, Non-randomized Phase 2 Study of Elranatamab (PF-06863135) Monotherapy in Participants with Multiple Myeloma Who Are Refractory to at Least One Proteasome Inhibitor, One Immunomodulatory Drug and One Anti-CD38 Antibody.</p> <p>Die Studie MagnetisMM-3 ist eine offene, multizentrische, nicht-randomisierte Phase-II-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Elranatamab bei Patient:innen mit multiplem Myelom, die refraktär gegenüber mindestens einem Immunmodulator (<i>Immunomodulatory Drug</i>, IMiD), einem Proteasom-Inhibitor (<i>Proteasome Inhibitor</i>, PI) und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper (<i>Anti-CD38-Monoclonal Antibody</i>, Anti-CD38-mAb) sind. Um die Auswirkungen einer früheren gegen B-Zell-Reifungsantigen (<i>B-Cell Maturation Antigen</i>) (BCMA)-gerichteten Therapie auf das Ansprechen auf eine Elranatamab-Monotherapie zu ermitteln, wurden in die Studie MagnetisMM-3 2 unabhängige und parallele Kohorten eingeschlossen, eine mit Patient:innen, die naiv gegenüber einer gegen BCMA-gerichteten Therapie waren (Kohorte A; geplant waren etwa 120 Patient:innen), und die andere mit Patient:innen, die zuvor eine gegen BCMA-gerichtete Therapie erhalten haben (Kohorte B; geplant waren etwa 60 Patient:innen). Das primäre Ziel für jede unabhängige Kohorte war die Bestimmung der Gesamtansprechrates (<i>Overall Response Rate</i>, ORR) von Elranatamab, die durch ein verblindetes zentrales Bewertungskomitee (<i>Blinded Independent Central Review</i> [BICR]) gemäß der <i>International Myeloma Working Group</i> (IMWG)-Kriterien bewertet wurde.</p> <p>Jeder Patient/ jede Patientin erhielt die Studienintervention bis zum bestätigten Krankheitsprogress, bis zur inakzeptablen Toxizität, bis zum Widerruf der Einwilligung oder bis zum Abbruch der Studie.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Phasen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsphase • Long-term Follow-up <p>Der Studiensponsor ist Pfizer Inc.</p>
Einleitung		
2	Hintergrund	<p>Elranatamab (PF-06863135) ist ein heterodimer humanisierter bispezifischer IgG2κ monoklonaler Gesamtlängen-Antikörper gegen BCMA und CD3, der für die Behandlung vom rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom entwickelt wurde. Die zielgerichtete T-Zell-vermittelte Zytotoxizität erfolgt nach der Bindung eines Epitops von Elranatamab an CD3-exprimierende T-Zellen und eines 2. Epitops an BCMA-exprimierende MM-Zellen.</p> <p>Bei der Studie MagnetisMM-3 handelt es sich um eine offene, multizentrische, nicht-randomisierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Elranatamab bei Patient:innen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die refraktär gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD und einem Anti-CD38-Antikörper sind. Um die Auswirkungen einer früheren gegen BCMA-gerichteten Therapie auf das Ansprechen auf eine Elranatamab-Monotherapie zu ermitteln, wurden in diese Studie 2 unabhängige und parallele Kohorten aufgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte A: Patient:innen, die zuvor keine gegen BCMA-gerichtete Therapie erhalten haben (als BCMA-naiv bezeichnet). • Kohorte B: Patient:innen, die zuvor eine gegen BCMA-gerichtete Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (<i>Antibody-Drug Conjugate</i>, ADC) oder gegen BCMA-gerichtete Chimärer Antigenrezeptor (<i>Chimeric Antigen Receptor</i>, CAR)-T-Zelltherapie erhalten haben (als BCMA-exponiert bezeichnet).
Methoden		
3	Patienten (z. B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)	<p><u>Zentren</u></p> <p>Insgesamt 53 Zentren in den Ländern USA, Belgien, Spanien, Frankreich, Deutschland, Polen, Vereinigtes Königreich, Japan, Australien und Kanada.</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient:innen ab einem Alter von ≥ 18 Jahren. • Patient:innen, die bereit und in der Lage sind, alle geplanten Besuche, den Behandlungsplan, Labortests, Lifestyle-Überlegungen und andere Studienverfahren einzuhalten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Vorherige Diagnose von multiplem Myelom entsprechend der IMWG-Kriterien. • Messbare Erkrankung nach den IMWG-Kriterien, mit mindestens einem der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Serum M-Protein $\geq 0,5$ g/dl mittels Serum-Protein-Elektrophorese (SPEP) ○ M-Protein-Ausscheidung im Urin ≥ 200 mg/24 Stunden mittels Urin-Protein-Elektrophorese (UPEP) ○ Serum-Immunglobulin mit freien Leichtketten (FLC) ≥ 10 mg/dl (≥ 100 mg/l) UND ein abnormales Serum-Immunglobulin-Kappa-zu-Lambda-FLC-Verhältnis ($< 0,26$ oder $> 1,65$). • Refraktär gegenüber mindestens einem IMiD. • Refraktär gegenüber mindestens einem PI. • Refraktär gegenüber mindestens einem Anti-CD38-Antikörper. • Refraktär gegenüber dem letzten Anti-Multiplem Myelom-Behandlungsregime. <p>Anmerkung: Refraktär ist definiert als ein Fortschreiten der Erkrankung während der Therapie oder innerhalb 60 Tage der letzten Gabe in jeder Linie, unabhängig vom Ansprechen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Kohorte A:</u> Hat zuvor keine gegen BCMA-gerichtete Therapie erhalten. • <u>Kohorte B:</u> Hat zuvor eine gegen BCMA-gerichtete ADC- oder BCMA-gerichtete CAR-T-Zelltherapie mit einem zugelassenen Wirkstoff oder mit einem neuen Prüfpräparat erhalten. • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) <i>Performance Status</i> ≤ 2. • Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) $\geq 40\%$ mittels MUGA-Scan (<i>Multigated Acquisition</i>) oder Echokardiographie. • Adäquate Leberfunktion, die durch Folgendes gekennzeichnet ist: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamt-Bilirubin ≤ 2 x obere Grenze des Normalbereichs (ULN) (≤ 3 x ULN bei dokumentiertem Gilbert-Syndrom); ○ Aspartat-Aminotransferase (AST) $\leq 2,5$ x ULN; und ○ Alanin-Aminotransferase (ALT) $\leq 2,5$ x ULN • Adäquate Nierenfunktion, die als eine geschätzte Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min (gemäß Cockcroft-Gault-Formel, durch 24-stündige Urinsammlung für

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kreatinin-Clearance oder gemäß lokaler Standardmethode der Institution) definiert ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adäquate Knochenmarkfunktion, die durch Folgendes gekennzeichnet ist: <ul style="list-style-type: none"> ○ Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 1,0 \times 10^9/l$ (die Verwendung von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren ist zulässig, wenn sie mindestens 7 Tage vor dem geplanten Beginn der Verabreichung abgeschlossen ist); ○ Thrombozyten $\geq 25 \times 10^9/l$ (eine Transfusionsunterstützung ist zulässig, wenn sie mindestens 7 Tage vor dem geplanten Beginn der Verabreichung abgeschlossen ist); und ○ Hämoglobin ≥ 8 g/dl (eine Transfusionsunterstützung ist zulässig, wenn sie mindestens 7 Tage vor dem geplanten Beginn der Verabreichung abgeschlossen ist). • Abgeklungene akute Auswirkungen einer vorherigen Therapie bis zum Ausgangsschweregrad oder <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE)-Grad ≤ 1. • Patient:innen, die in der Lage sind, eine unterzeichnete informierte Einwilligung/ Zustimmung zu erteilen, welche die Einhaltung der Anforderungen und Einschränkungen in der Einverständniserklärung und dem Protokoll beinhaltet. <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwelendes multiples Myelom (<i>Smouldering Multiple Myeloma</i>). • Aktive Plasmazell-Leukämie. • Systemische Leichtketten-Amyloidose. • POEMS-Syndrom (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, M-Gradient und Hautveränderungen [<i>Skin Lesions</i>]). • Stammzelltransplantation innerhalb von 12 Wochen vor Studieneintritt oder aktive Transplantat-gegen-Wirt-Krankheit. • Anhaltende Grad ≥ 2 periphere sensorische oder motorische Neuropathie. • Vorgeschichte von Guillain-Barré-Syndrom (GBS) oder GBS-Varianten oder Vorgeschichte einer Grad ≥ 3 peripheren motorischen Neuropathie. • Beeinträchtigte kardiovaskuläre Funktion oder klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen, die als eines der folgenden Ereignisse innerhalb von 6 Monaten vor der Teilnahme definiert ist:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Akuter Myokardinfarkt oder akutes Koronarsyndrom (z. B. instabile Angina pectoris, Koronararterien-Bypass-Transplantat, Koronarangioplastie oder Stenting, symptomatischer Perikarderguss); ○ Klinisch signifikante Herzrhythmusstörungen (z. B. unkontrolliertes Vorhofflimmern oder unkontrollierte paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie); ○ Thromboembolisches oder zerebrovaskuläres Ereignis (z. B. transiente ischämische Attacke, zerebrovaskulärer Unfall, tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie); ○ Long-QT-Syndrom (oder durchschnittlicher QTcF > 470 ms in 3-facher Messung beim Screening). <ul style="list-style-type: none"> ● Aktive Hepatitis-B-Virus (HBV)-, Hepatitis-C-Virus (HCV)-, SARS-CoV-2-, bekannte HIV- oder eine aktive, unkontrollierte bakterielle, Pilz- oder Virusinfektion. ● Jedes sonstige aktive Malignom innerhalb von 3 Jahren vor der Teilnahme, mit Ausnahme von adäquat behandeltem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder Carcinoma in situ. ● Sonstige chirurgische, medizinische oder psychiatrische Erkrankungen, einschließlich kürzlich (innerhalb des letzten Jahres) aufgetretene oder aktive Suizidvorstellungen/ -verhaltensweisen oder Laboranomalien, die das Risiko einer Studienteilnahme erhöhen oder den Patient/ die Patientin nach Ermessen des Prüfarztes für die Studie ungeeignet machen. ● Vorherige Behandlung mit einem bispezifischen Anti-BCMA-Antikörper. ● Frühere Verabreichung eines Prüfpräparats innerhalb von 30 Tagen (oder wie durch die lokale Anforderung bestimmt) oder 5 Halbwertszeiten vor der 1. Gabe des zu prüfenden Arzneimittels (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist). ● Mitarbeiter:innen der Prüfstelle oder Pfizer Mitarbeiter:innen, die direkt an der Durchführung der Studie, Mitarbeiter:innen der Prüfstelle, die anderweitig vom Prüfer beaufsichtigt werden, und ihre jeweiligen Familienangehörigen. <p><u>Studienbeginn</u> 02.02.2021 (erste Visite des 1. Patienten/ der 1. Patientin)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation								
		<p><u>Studienende</u></p> <p>Geplantes Studienende: 09.01.2024</p> <p>Letzte Visite des letzten Patienten/ der letzten Patientin zur Beurteilung des primären Endpunkts: 17.06.2022</p> <p>Die finale Analyse der objektiven Ansprechrate gemäß BICR als primären Endpunkt erfolgte am 14.10.2022 (primärer Datenschnitt), nachdem alle Patient:innen mindestens 2 Beurteilungen des Ansprechens nach <i>Baseline</i> durchgeführt oder die Beurteilung des Ansprechens innerhalb der ersten 2 Behandlungsmonate abgebrochen hatten.</p>								
4	Intervention	<p><u>Darreichungsform</u></p> <p>Die Patient:innen erhielten Elranatamab als subkutane Injektion.</p> <p><u>Therapiezyklus</u></p> <p>Die Patient:innen erhielten Elranatamab als wöchentliche subkutane Injektion an den Tagen 1, 8, 15 und 22 jedes 28-tägigen Zyklus. In der 1. Behandlungswoche wurde ein 2-stufiges Initialisierungsschema (Step-in Dosierung) von 12 mg subkutan an Tag 1 und 32 mg subkutan an Tag 4 verabreicht, mit Ausnahme der ersten 4 Patient:innen, die eine einmalige Initialisierungsdosis von 44 mg am Tag 1 erhielten, bevor sie die volle Dosis von 76 mg wöchentlich ab Tag 8 erhielten. Bei Patient:innen, die mindestens über 6 Zyklen eine wöchentliche Dosierung erhalten und ein partielles Ansprechen oder besser gemäß IMWG erreicht hatten, welches mindestens 2 Monate lang anhielt, wurde das Dosierungsintervall von wöchentlich auf 2-wöchentlich geändert. Wenn bei den Patient:innen anschließend eine Zunahme der Krankheitslast auftrat, die nach den IMWG-Kriterien noch nicht als Krankheitsprogression eingestuft wurde, wurde das Dosierungsintervall wieder auf eine wöchentliche Gabe geändert.</p> <p><u>Dosierung und Eskalation</u></p> <table border="1" data-bbox="719 1543 1386 2002"> <thead> <tr> <th data-bbox="719 1543 911 1610">Dosis (mg)</th> <th data-bbox="911 1543 1386 1610">Bemerkungen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="719 1610 911 1700">76</td> <td data-bbox="911 1610 1386 1700">Zu verabreichende Dosis ab Zyklus 1 Tag 8</td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1700 911 1823">44</td> <td data-bbox="911 1700 1386 1823">Diese Dosis kann auch für die Behandlung von Elranatamab-bedingter Toxizität verwendet werden.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1823 911 2002">32</td> <td data-bbox="911 1823 1386 2002">2. Initialisierungsdosis (Step-In Dosierung) ab Zyklus 1 Tag 4. Diese Dosis kann für die Behandlung von Elranatamab-bedingter Toxizität verwendet werden.</td> </tr> </tbody> </table>	Dosis (mg)	Bemerkungen	76	Zu verabreichende Dosis ab Zyklus 1 Tag 8	44	Diese Dosis kann auch für die Behandlung von Elranatamab-bedingter Toxizität verwendet werden.	32	2. Initialisierungsdosis (Step-In Dosierung) ab Zyklus 1 Tag 4. Diese Dosis kann für die Behandlung von Elranatamab-bedingter Toxizität verwendet werden.
Dosis (mg)	Bemerkungen									
76	Zu verabreichende Dosis ab Zyklus 1 Tag 8									
44	Diese Dosis kann auch für die Behandlung von Elranatamab-bedingter Toxizität verwendet werden.									
32	2. Initialisierungsdosis (Step-In Dosierung) ab Zyklus 1 Tag 4. Diese Dosis kann für die Behandlung von Elranatamab-bedingter Toxizität verwendet werden.									

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
		<table border="1" data-bbox="719 293 1385 416"> <tr> <td data-bbox="719 293 911 416">12</td> <td data-bbox="911 293 1385 416">Erste Initialisierungsdosis (Step-In Dosierung) ausschließlich an Zyklus 1 Tag 1.</td> </tr> </table> <p data-bbox="715 472 1393 703">Eine Dosisreduzierung von Elranatamab unter 32 mg war nicht zulässig (12 mg gilt ausschließlich an Zyklus 1 Tag 1); Patient:innen, die eine Dosisreduzierung unter 32 mg benötigten, wurden dauerhaft aus der Behandlung genommen. Sobald eine Dosis für einen Patienten/eine Patientin reduziert wurde, sollten alle nachfolgenden Dosen in dieser Dosierung verabreicht werden, es sei denn:</p> <ol data-bbox="715 725 1393 842" style="list-style-type: none"> 1. eine weitere Dosisreduzierung war erforderlich oder 2. der Prüfer und der Sponsor hatten eine Re-Eskalation der Dosis vereinbart. <p data-bbox="715 864 1393 931">Nach Beendigung der Studie erhielten die Patient:innen keine weitere Behandlung.</p>	12	Erste Initialisierungsdosis (Step-In Dosierung) ausschließlich an Zyklus 1 Tag 1.
12	Erste Initialisierungsdosis (Step-In Dosierung) ausschließlich an Zyklus 1 Tag 1.			
5	Ziele	<p data-bbox="715 954 863 981"><u>Primäres Ziel</u></p> <ul data-bbox="715 1010 1305 1070" style="list-style-type: none"> • Bestimmung der Wirksamkeit von Elranatamab in Kohorte A und Kohorte B <p data-bbox="715 1099 1018 1126"><u>Wichtigstes sekundäres Ziel</u></p> <ul data-bbox="715 1155 1273 1216" style="list-style-type: none"> • Bestimmung der zusätzlichen Wirksamkeit von Elranatamab in Kohorte A <p data-bbox="715 1245 979 1272"><u>Weitere sekundäre Ziele</u></p> <ul data-bbox="715 1301 1321 1507" style="list-style-type: none"> • Bestimmung der zusätzlichen Wirksamkeit von Elranatamab in Kohorte A und Kohorte B • Bestimmung der Sicherheit und Verträglichkeit von Elranatamab • Evaluierung der Pharmakokinetik von Elranatamab • Evaluierung der Immunogenität von Elranatamab <p data-bbox="715 1536 948 1563"><u>Exploratorische Ziele</u></p> <ul data-bbox="715 1592 1377 1977" style="list-style-type: none"> • Bestimmung der zusätzlichen Wirksamkeit von Elranatamab in Kohorte A und Kohorte B • Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Elranatamab und der Biologie des MM der Patient:innen • Untersuchung von Korrelationen zwischen Elranatamab-Exposition und Wirksamkeit, Sicherheit und Biomarker Endpunkten • Bewertung der Auswirkungen von Elranatamab auf patientenberichtete Symptome und Funktionen • Sammeln von Daten über die Nutzung von Gesundheitsressourcen 		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien (z. B.) Methoden zur Datengewinnung	<p><u>Primäres Zielkriterium</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Objektive Ansprechrates (<i>Objective Response Rate</i>, ORR) gemäß BICR entsprechend IMWG-Kriterien <p><u>Wichtigstes sekundäres Zielkriterium</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR gemäß BICR nach Status einer vorhandenen extramedullären Erkrankung zu <i>Baseline</i> (ja/nein) entsprechend IMWG <p><u>Weitere sekundäre Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR gemäß Prüfarzt entsprechend IMWG-Kriterien • Komplette Ansprechrates (<i>Complete Response</i>, CR) gemäß BICR und Prüfarzt entsprechend IMWG-Kriterien • Dauer des Ansprechens (<i>Duration of Response</i>, DOR) gemäß BICR und Prüfarzt • Dauer des kompletten Ansprechens (<i>Duration of Complete Response</i>, DOCR) gemäß BICR und Prüfarzt • Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-free Survival</i>, PFS) gemäß BICR und Prüfarzt entsprechend IMWG-Kriterien • Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>, OS) • Zeit bis zum Ansprechen gemäß BICR und Prüfarzt entsprechend IMWG-Kriterien • Minimale Resterkrankungs- (MRD)-Negativitätsrate (zentrales Labor) entsprechend IMWG-Kriterien • Unerwünschte Ereignisse (UE) und Laborauffälligkeiten entsprechend <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (NCI-CTCAE) v5.0 • Schweregrad des CRS und des ICANS entsprechend der <i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i> (ASTCT)-Kriterien • Elranatamab-Serumkonzentration vor und nach der Gabe • Anti-CAR-Antikörper (<i>Antidrug Antibody</i>, ADA) und neutralisierende Antikörper (<i>Neutralizing Antibody</i>, NAbs) gegen Elranatamab <p><u>Exploratorische Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anhaltende MRD (<i>Sustained Minimal Residual Disease</i>, sMRD)-Negativitätsrate, Dauer der MRD-Negativität, und biochemische Ansprechrates • Biomarker-Messungen (DNA, RNA, Eiweiß oder definierte Zellarten) aus Analysen der peripheren Blutproben, Speichelproben und/oder Knochenmark-Bioproben • Ausgewählte Pharmakokinetik, Wirksamkeits-, Sicherheits- und Biomarker-Endpunkte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patientenberichtete Endpunkte (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, EORTC QLQ CIPN20, EQ-5D, PGI-S/PGI-C) • Krankenhausaufenthalte, einschließlich Aufenthaltsdauer, Intensivstation-Einweisungen, Transfusionen, Infektionen und ambulante Besuche
7	Fallzahlbestimmung	<p>Die Stichprobengröße für Kohorte A und Kohorte B wurde so berechnet, dass eine ausreichende Aussagekraft für die Prüfung der statistischen Hypothesen hinsichtlich des primären Endpunkts ORR gegeben war.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte A: Eine Gesamtzahl von 120 Patient:innen bietet eine Power von ca. 98 %, um eine wahre ORR nach BICR von 48 % zu erreichen und die Nullhypothese zu verwerfen, mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025. • Kohorte B: Eine Gesamtzahl von 60 Patient:innen bietet eine Power von 91 %, um eine wahre ORR nach BICR von 34 % zu erreichen und die Nullhypothese zu verwerfen, bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025.
8	Zuordnungsmethode	<p>Diese Studie umfasste 2 unabhängige, parallele Kohorten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte A: Patient:innen, die zuvor noch keine gegen BCMA-gerichtete Therapie erhalten haben (geplant waren ca. 120 Patient:innen) • Kohorte B: Patient:innen, die zuvor eine gegen BCMA-gerichtete Therapie erhalten haben (geplant waren ca. 60 Patient:innen). <p>Alle eingeschlossenen Patient:innen erhielten Elranatamab.</p> <p>Die Zuteilung der Patient:innen zu den Kohorten erfolgte mit Hilfe eines IRT-Systems (IWR).</p>
9	Verblindung	<p>Da es sich um eine offene, nicht-randomisierte Studie handelt, war die Behandlung auf Patientenebene unverblindet.</p> <p>Allerdings war die Zusammenfassung der aggregierten/kumulativen Wirksamkeitsdaten für das Studienteam und die externen Prüfer bis zum Datenbank-Snapshot für die Interimsanalyse für Kohorte A (Stichtag 23.03.2022) und für das Datum des primären Studienabschlusses für Kohorte B (Stichtag 17.06.2022) nicht verfügbar.</p> <p>Die Wirksamkeitsdaten wurden durch ein verblindetes, unabhängiges zentrales Bewertungskomitee (<i>Blinded Independent Central Review</i> [BICR]) untersucht.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Analyseeinheit (z. B.) Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient
11	Statistische Methoden	<p data-bbox="715 468 946 497"><u>Analysepopulationen</u></p> <ul data-bbox="715 521 1390 1861" style="list-style-type: none"> • Das <i>Safety-Analysis-Set</i> in jeder Kohorte umfasste alle eingeschlossenen Patient:innen in der jeweiligen Kohorte, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhielten. Diese Population wurde für die Bewertung von Wirksamkeitsendpunkten, Patientencharakteristika, Therapietreue/-einhaltung und Sicherheitsendpunkten herangezogen. • Das <i>Interim-Analysis-Evaluable-Set-A</i> umfasste die ersten 90 eingeschlossenen Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienintervention in Kohorte A erhielten. Diese Population wurde für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte bei der Interimsanalyse für Kohorte A herangezogen. • Das <i>Interim-Analysis-Evaluable-Set-B</i> umfasste die ersten 30 eingeschlossenen Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienintervention in Kohorte B erhielten. Diese Population wurde für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte bei der Interimsanalyse für Kohorte B herangezogen. • Das <i>Pharmakokinetik-Analysis-Set</i> ist eine Subgruppe des <i>Safety-Analysis-Sets</i> und umfasste Patient:innen, bei denen mindestens eine Post-Dosis-Konzentrationsmessung vorlag. • Das <i>Immunogenitätsanalysis-Set</i> ist eine Subgruppe des <i>Safety-Analysis-Sets</i> und umfasste Patient:innen, bei denen mindestens eine Probe auf Anti-Drug-Antikörper (ADA) getestet wurde. • Das <i>Biomarker-Parameter-Analysis-Set</i> jeder Kohorte ist eine Subgruppe des <i>Safety-Analysis-Set</i> und umfasste Patient:innen, bei denen mindestens eine <i>Baseline</i>-Biomarker-Bewertung vorlag. Die Analysesätze wurden getrennt für Biomarker auf der Basis von Blut-, Speichel- und Knochenmarksproben definiert. • Das <i>PRO-Analysis-Set</i> in jeder Kohorte umfasste alle Patient:innen des <i>Safety-Analysis-Sets</i>, die eine <i>Baseline</i>- (letzte PRO-Bewertung vor oder bei der 1. Dosis der Studienintervention) und mindestens eine <i>Post-Baseline</i>-PRO-Bewertung erhielten.

		<p><u>Hypothese</u></p> <p>In der vorliegenden Studie wurden die folgenden Hypothesen getestet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In Kohorte A wurde die Nullhypothese geprüft, die besagt, dass die ORR gemäß BICR entsprechend IMWG-Kriterien $\leq 30\%$ ist, gegen die Alternativhypothese, dass die ORR gemäß BICR entsprechend IMWG-Kriterien $> 30\%$ ist. • In Kohorte B wurde die Nullhypothese geprüft, die besagt, dass die ORR gemäß BICR entsprechend IMWG-Kriterien $\leq 15\%$ ist, gegen die Alternativhypothese, dass die ORR gemäß BICR entsprechend IMWG-Kriterien $> 15\%$ ist. <p><u>Analyse Primäres Zielkriterium</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die ORR wurde mit entsprechendem 95 %- KI nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet. <ul style="list-style-type: none"> ○ Alle Daten, die nach einem interkurrenten Ereignis einer nachfolgenden Krebstherapie erhoben wurden, wurden ausgeschlossen, es sei denn, sie waren zur Bestätigung einer Krankheitsprogression erforderlich. ○ Es wurden keine Imputationen für fehlende Daten durchgeführt. • Zusätzliche Analysen der <i>Best Overall Response</i> (BOR): <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Häufigkeit (Anzahl und Prozent) der Patient:innen mit BOR gemäß BICR und die entsprechenden 95 %-KI wurden zusammengefasst. Die statistische Zusammenfassung umfasste: stringentes komplettes Ansprechen (<i>Stringent Complete Response</i>, sCR); komplettes Ansprechen (<i>Complete Response</i>, CR); Sehr gutes Teilansprechen (<i>Very Good Partial Response</i>, VGPR); Teilansprechen (<i>Partial Response</i>, PR); Minimales Ansprechen (<i>Minimal Response</i>, MR); stabile Erkrankung (<i>Stable Disease</i>, SD); Krankheitsprogression (<i>Progressive Disease</i>, PD); Nicht auswertbar (<i>Not Evaluable</i>, NE)/unbekannt. ○ Die folgenden Response-Kategorien wurden mit entsprechendem 95 %-KI nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet: <ul style="list-style-type: none"> ▪ VGPR oder besser (sCR + CR + VGPR); ▪ Klinischer Benefit (sCR + CR + VGPR + PR + MR).
--	--	--

		<p><u>Sekundäre Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR gemäß BICR nach Status einer vorhandenen extramedullären Erkrankung zu <i>Baseline</i> (ja/nein) entsprechend IMWG wurde analog zum primären Endpunkt berechnet, jedoch getrennt für Patient:innen mit und ohne extramedulläre Erkrankung zu <i>Baseline</i> gemäß BICR. • Die ORR gemäß Prüfarzt wurde mit entsprechendem 95 %-KI nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet. • Die Häufigkeit (Anzahl und Prozent) der Patient:innen mit BOR gemäß BICR und die entsprechenden 95 %- KI wurden zusammengefasst. Die statistische Zusammenfassung umfasste: sCR; CR; VGPR; PR; MR; SD; PD; NE. <ul style="list-style-type: none"> ○ Die folgenden Response-Kategorien wurden mit entsprechendem 95 %-KI nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet: <ul style="list-style-type: none"> ▪ VGPR oder besser (sCR + CR + VGPR); ▪ Klinischer Benefit (sCR + CR + VGPR + PR + MR). • Die komplette Ansprechrate (<i>Complete Response Rate</i>, CRR) ist definiert als der Anteil der Patient:innen mit einer sCR/CR entsprechend IMWG. Die Komplette Ansprechrate gemäß BICR und Prüfarzt wurde mit entsprechendem 95 %-KI nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet. • PFS ist definiert als die Zeit ab dem Datum der 1. Dosis bis zur bestätigten Krankheitsprogression entsprechend IMWG oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. <ul style="list-style-type: none"> ○ PFS gemäß BICR und Prüfarzt wurde nach 3, 6, 9, 12, 15, 18 und 24 Monaten mit den 95 %-KI geschätzt. ○ PFS wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die KI für die Kaplan-Meier-Schätzungen wurden zu den oben definierten Zeitpunkten mit der log(-log)-Methode nach Kalbfleisch und Prentice abgeleitet. Die Schätzung des Standardfehlers wurde mit der Greenwood-Formel berechnet. Die Häufigkeit (Anzahl und Prozent) der Patient:innen mit jedem Ereignis-Typ (Progression oder Tod) und den Zensurgründen wurde zusammen mit den gesamten Ereignis- und Zensurraten dargestellt. <p>PFS wurde wie folgt zensiert:</p>
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
		Szenario	Datum des Ereignisses/ Zensierung	Outcome
		Progression oder Tod 1. Nach höchstens 1 fehlenden oder unzureichenden <i>Post-Baseline</i> -Krankheitserhebung oder 2. ≤ 70 Tage nach dem Datum der 1. Dosis der Studienintervention	Datum der Progression oder des Todes	Ereignis
		Progression oder Tod nach 2 oder mehr fehlenden oder unzureichenden Krankheitserhebungen ^a	Datum der letzten adäquaten Erhebung ^a , die nachweist, dass vor einer neuen Krebstherapie oder einer versäumten Krankheitserhebung keine Progression eingetreten ist	Zensiert
	Keine Progression oder Tod			
	Neue Krebstherapie vor Progression oder Tod			
		<p>a. Wenn es keine adäquaten Krankheitserhebungen nach dem Studienbeginn vor der Progression oder dem Tod gab, sollte die Zeit ohne adäquate Erhebung ab dem Datum der 1. Dosis der Studienintervention gemessen werden; wenn die Kriterien erfüllt wurden, erfolgt die Zensierung am Datum der 1. Dosis der Studienintervention.</p>		
		<ul style="list-style-type: none"> • DOR ist für Patient:innen mit objektivem Ansprechen entsprechend IMWG definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten objektiven Ansprechen, das anschließend bestätigt wurde, bis zur bestätigten Krankheitsprogression entsprechend IMWG oder dem Tod beliebiger Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. <ul style="list-style-type: none"> ○ DOR gemäß BICR und Prüfarzt wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und grafisch dargestellt, wenn mindestens 3 Patient:innen ein objektives Ansprechen erreichten und anschließend ein Ereignis hatten. DOR nach 3, 6, 9 und 12 Monaten wurde mit den entsprechenden 95 %-KI geschätzt. Zudem wurde die DOR deskriptiv zusammengefasst und mittels <i>Swimmer Plots</i> dargestellt. 		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • DOCR ist für Patient:innen mit einer sCR/CR entsprechend IMWG definiert als die Zeit von der 1. Dokumentation von sCR/CR, die anschließend bestätigt wurde, bis zur bestätigten Krankheitsprogression entsprechend IMWG oder dem Tod beliebiger Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. <ul style="list-style-type: none"> ○ DOCR gemäß BICR und Prüfarzt wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und grafisch dargestellt, wenn mindestens 3 Patient:innen eine sCR/CR erreichten und anschließend ein Ereignis hatten. Andernfalls wurde die DOCR nur deskriptiv zusammengefasst. • OS ist definiert als die Zeit vom Datum der 1. Dosis bis zum Tod beliebiger Ursache. <ul style="list-style-type: none"> ○ OS wurde nach 12, 24 und 36 Monaten (und in den nachfolgenden 12-Monats-Schritten, solange es noch Patient:innen unter Risiko gibt) mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und grafisch dargestellt. Es wurde der Median sowie das 95 %-KI angegeben. Die Häufigkeit (Anzahl und Prozent) der Patient:innen mit Todesfällen und Zensurgründen wurde zusammen mit den gesamten Ereignis- und Zensurraten dargestellt. • Zeit bis zum Ansprechen (<i>Time-to-Response</i>, TTR) ist für Patient:innen mit objektivem Ansprechen entsprechend IMWG definiert als die Zeit zwischen dem Datum der 1. Dosis und der 1. Dokumentation eines objektiven Ansprechens, das anschließend bestätigt wurde. Bei Patient:innen mit Extramedullärer Erkrankung (<i>Extramedullary Disease</i>, EMD) zu Studienbeginn konnte ein Minimales Ansprechen (<i>Minimal Response</i>, MR) oder besser (für Patient:innen mit Target-Plasmozytomen) und CR oder besser (für Patient:innen mit <i>Non-Target-Non-Bone EMD</i>) erst nach einer EMD-Bewertung nach Studienbeginn bestätigt werden, und das Datum des bestätigten Ansprechens konnte nicht vor dem Datum der ersten EMD-Bewertung liegen. TTR, TTVGPR und TTCR wurden deskriptiv zusammengefasst. • Die MRD-Negativitätsrate ist definiert als der Anteil der Patient:innen mit negativer MRD (bewertet durch das Zentrallabor) entsprechend IMWG durch Knochenmarkaspirat (<i>Bone Marrow Aspirate</i>, BMA) ab dem Datum der 1. Dosis bis zur bestätigten Krankheitsprogression, dem Tod oder dem Beginn einer neuen Krebstherapie, je nachdem, was zuerst eintrat. Die MRD-Negativität wurde durch 2 Schwellenwerte definiert, 10^{-5} und 10^{-6} (falls zutreffend). Die MRD-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Negativitätsrate und das entsprechende 95 %-KI wurden nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet.</p> <p><u>Andere sekundäre Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetik: <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Werte der Plasmakonzentrationen wurden vor und nach der Gabe von Elranatamab deskriptiv zusammengefasst. Die statistische Zusammenfassung umfasste: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anzahl der Patient:innen ▪ Anzahl der Stichproben mit Werten unterhalb der Bestimmungsgrenze ▪ Arithmetischer Mittelwert (MW) ▪ Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>, SD) ▪ Koeffizient der Varianz (% KV) ▪ Median ▪ Minimum und Maximum ▪ Geometrischer Mittelwert (GM) ▪ Geometrischer Koeffizient der Varianz (% KV) • Immunogenität: <ul style="list-style-type: none"> ○ Der Anteil der Patient:innen mit positivem ADA-Wert wurden zu <i>Baseline</i> und <i>Post-Baseline</i> deskriptiv zusammengefasst. Für Patient:innen mit positivem ADA oder NAb wurden das Ausmaß (Titer), der Zeitpunkt des Auftretens und die Dauer der ADA- oder NAb-Reaktion beschrieben, sofern die Daten dies zuließen. <p><u>Exploratorische Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit: <ul style="list-style-type: none"> ○ Die anhaltende MRD-Negativitätsrate wurde mit entsprechendem 95 %-KI nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet. ○ Wenn es die Daten zuließen, wurde die MRD-Negativität mit der Kaplan-Meier-Methode bei Patient:innen, die eine negative MRD und eine bestätigte sCR/CR erreicht hatten, berechnet. • Biochemical Response: <ul style="list-style-type: none"> ○ Die biochemische BOR wurde programmatisch auf der Grundlage der abgeleiteten Ansprechraten entsprechend IMWG ab dem Datum der 1. Dosis bis zur bestätigten Krankheitsprogression entsprechend IMWG, dem Tod oder dem Beginn einer neuen Krebstherapie neu bewertet, je nachdem, was

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zuerst eintrat. Diese explorative Analyse folgte denselben Regeln wie die primäre Analyse, mit der Ausnahme, dass das Ansprechen auf der Grundlage der lokalen Labor- und Knochenmarkdaten abgeleitet wurde und die vom BICR oder dem Prüfarzt bereitgestellten Daten zu den einzelnen Läsionen ausgeschlossen wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biomarker: <ul style="list-style-type: none"> ○ Biomarkerdaten, einschließlich DNA, RNA, Proteine, Metaboliten oder definierte Zellarten aus Analysen von Knochenmark, Speichel und/oder peripheren Blut wurden deskriptiv zusammengefasst. • PRO: <ul style="list-style-type: none"> ○ Die PRO-Analysen wurden basierend auf den folgenden Instrumenten durchgeführt: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, EORTC QLQ-CIPN20, EQ-5D-Index, EQ-5D VAS und PGIS/ PGIC. <p><u>Fehlende Werte</u></p> <p>Sofern nicht anders angegeben, wurden alle Daten wie beobachtet ausgewertet; fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p> <p>Alle Imputationen wurden auf der Ebene der Analysedatensätze durchgeführt. Außerdem wurden in allen Datenaufstellungen imputierte Werte dargestellt und als imputiert gekennzeichnet.</p> <p>Bei der Analyse der Pharmakokinetik wurden bei allen Berechnungen und Abbildungen alle Konzentrationswerte unter der Bewertungsgrenze (BLQ) auf 0 gesetzt. Die BLQ-Werte wurden von den Berechnungen der geometrischen Mittelwerte und ihrer Konfidenzintervalle ausgeschlossen.</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Datum des Auftretens eines UE: Fehlte das Datum des Auftretens eines UE vollständig und lag das Datum der 1. Dosis vor dem Datum des Abklingens des UE, so wurde das Datum des Auftretens als Datum der 1. Dosis zugewiesen. Lag das Datum der 1. Dosis nach dem Datum des Endes des UE, wurde das Datum des Auftretens des UE als das früheste nicht fehlende Datum des Endes des UE oder das Datum der Einwilligungserklärung angenommen. • Datum des Endes des UE: Wenn das Datum des Endes des UE vollständig fehlte, wurde das Datum des Endes als das späteste Datum des Rücktritts der Teilnahme des Patienten, des Todesdatums, der letzten Dosis der Studienintervention oder des Datums des Auftretens des UE angenommen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Exposition</p> <p>Für das Datum der 1. Dosis wurde keine Imputation durchgeführt. Das Datum der letzten Dosis der Studienintervention wurde, wenn es unbekannt oder teilweise unbekannt ist, wie folgt imputiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sofern das letzte Datum der Studienintervention vollständig fehlte und kein Prüfbogen (<i>Case Report Form, CRF</i>) zum Behandlungsende (<i>End of Treatment, EOT</i>) und kein Sterbedatum vorhanden war, sollte der Patient als weiterbehandelt betrachtet werden und der Stichtag der Daten für die Analyse als letztes Verabreichungsdatum verwendet werden; oder • Sofern das letzte Datum der Studienintervention ganz oder teilweise fehlte und entweder eine EOT-CRF-Seite oder ein Sterbedatum verfügbar war (am oder vor dem Datenstichtag), dann war dieses Datum als letztes Verabreichungsdatum zu imputieren: <ul style="list-style-type: none"> ○ = 31DECYYYY, wenn nur das Jahr verfügbar war und das Jahr < Jahr von min (EOT-Datum, Sterbedatum), ○ = Letzter Tag des Monats, wenn sowohl Jahr als auch Monat verfügbar waren und Jahr = Jahr von min (EOT-Datum, Sterbedatum) und Monat < Monat von min (EOT-Datum, Sterbedatum), oder ○ = min (EOT-Datum, Sterbedatum), für alle anderen Fälle. <p><u>Interimsanalyse zur Futility und Wirksamkeit</u></p> <p>Eine Interimsanalyse auf (unverbindliche) <i>Futility</i> und Wirksamkeit für den Endpunkt ORR gemäß BICR wurde in Kohorte A mit den ersten 90 Patient:innen (<i>Interim-Analysis-Evaluable-Set-A</i>) und in Kohorte B mit den ersten 30 Patient:innen (<i>Interim-Analysis-Evaluable-Set-B</i>) durchgeführt.</p> <p>Die jeweilige Interimsanalyse fand frühestens zu dem Zeitpunkt statt, zu dem das Ansprechen aller Patient:innen mit frühem Ansprechen (d. h. derjenigen, die innerhalb der 1. 3 Auswertungen nach <i>Baseline</i> ansprechen) unter den zu berücksichtigenden Patient:innen bestätigt worden ist.</p> <p>Die Interimsanalysen wurden von einem unabhängigen Statistiker durchgeführt.</p> <p><u>Interimsanalyse zur Sicherheit</u></p> <p>Ein externes Datenüberwachungskomitee (E-DMC) hat die kumulativen Sicherheitsdaten während der Studiendurchführung geprüft und konnte Empfehlungen zur Änderung der Studiendurchführung abgeben. Darüber hinaus wurde das Auftreten von CRS Grad 3-4, ICANS Grad 3-4, behandlungsbedingten nicht-hämatologischen Ereignissen Grad 4 (ausgenommen CRS und ICANS), behandlungsbedingten GBS/GB-ähnlichen AEs Grad 3-4, behandlungsbedingter peripherer Neuropathie/</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>immunbedingten neurologischen Ereignissen Grad 4 (ausgenommen ICANS), behandlungsbedingter motorischer Neuropathie Grad 3-4 und Ereignissen Grad 5 jeweils während der gesamten Studie überwacht.</p> <p><u>A priori Subgruppenanalysen</u></p> <p>Die folgenden Subgruppenanalysen wurden für die ORR gemäß BICR auf der Grundlage des <i>Safety-Analysis-Sets</i> durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zytogenetik zur <i>Baseline</i> (hohes Risiko vs. Standardrisiko) • Plasmazellen im Knochenmark zur <i>Baseline</i> (< 50 % vs. ≥ 50 %) • Vorherige Stammzelltransplantation (ja vs. nein) • Krankheitsstadium gemäß R-ISS (I-II vs. III) • Anzahl der vorherigen Therapielinien (≤ 5 vs. > 5) • Myelomtyp (IgG vs. nicht-IgG vs. nur Leichtkettenmyelom) • Alter (< 65 vs. ≥ 65; < 75 vs. ≥ 75) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Ethnie (kaukasisch vs. andere) • Nierenfunktion (CrCl ≤ 60 ml/min vs. > 60 ml/min) • Normale Leberfunktion (AST und Gesamtbilirubin ≤ ULN) vs. beeinträchtigt (AST oder Gesamtbilirubin > ULN) • Refraktär gegenüber der letzten Therapie (ja vs. nein) • Penta refraktär (ja vs. nein) • ECOG <i>Performance Status</i> (0 vs. 1-2)
Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Insgesamt wurden 123 Patient:innen in Kohorte A und 64 Patient:innen in Kohorte B eingeschlossen.</p> <p>Zum Stichtag 14.10.2022 brachen in der Gesamtpopulation 62,6 % die Studienbehandlung ab; die häufigsten Gründe (≥ 5 % der Patient:innen) waren eine Krankheitsprogression (37,4 %), gefolgt von UE (9,6 %) und Tod (8,6 %).</p> <ul style="list-style-type: none"> • In Kohorte A brachen 71/123 Patient:innen (57,7 %) die Studienbehandlung ab; die häufigsten Gründe (≥ 5 % der Patient:innen) waren eine Krankheitsprogression (35,0 %), gefolgt von UE (10,6 %) und Tod (6,5 %). • In Kohorte B brachen 45/64 Patient:innen (71,9 %) die Studienbehandlung ab; die häufigsten Gründe (≥ 5 % der Patient:innen) waren eine Krankheitsprogression (42,2 %), gefolgt von Tod (12,5 %), UE (7,8 %) und Rücktritt durch den Patienten (6,3 %). <p>Im <i>Long-term Follow-up</i> (Nachbeobachtungsphase) brachen 43,3 % der Patient:innen der Gesamtpopulation die Studie ab; der Hauptgrund war bei 35,8 % der Patient:innen der Tod.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																								
13	Aufnahme/Rekrutierung	Die Studie begann im Februar 2021 (Aufnahme des 1. Patienten), und der Stichtag für das 9-Monats-Follow-up war der 14.10.2022.																								
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (<i>Baseline Data</i>)	Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.2.1. Die demographischen und grundlegenden Krankheitsmerkmale zur <i>Baseline</i> stimmten im Allgemeinen mit der Zielpopulation der Patient:innen mit multiplem Myelom, die refraktär gegenüber mindestens einem IMiD, einem PI und einem Anti-CD38-Antikörper sind, überein.																								
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (<i>Baseline Equivalence</i>) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	Keine Angaben verfügbar (einarmlige Studie).																								
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	Die Anzahl ausgewerteter Patient:innen per Analyse-Set war wie folgt: <table border="1" data-bbox="715 981 1369 1413"> <thead> <tr> <th>Analyse-Set</th> <th>Kohorte A (N = 123) n (%)</th> <th>Kohorte B (N = 64) n (%)</th> <th>Total (N = 187) n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SAS</td> <td>123 (100)</td> <td>64 (100)</td> <td>187 (100)</td> </tr> <tr> <td>PRO</td> <td>116 (94,3)</td> <td>54 (84,4)</td> <td>170 (90,9)</td> </tr> <tr> <td>Immunogenitäts-analyse-Set</td> <td>123 (100)</td> <td>64 (100)</td> <td>187 (100)</td> </tr> <tr> <td>MRD Evaluable</td> <td>22 (17,9)</td> <td>2 (3,1)</td> <td>24 (12,8)</td> </tr> <tr> <td>PK-Analyse-Set</td> <td>123 (100)</td> <td>64 (100)</td> <td>187 (100)</td> </tr> </tbody> </table>	Analyse-Set	Kohorte A (N = 123) n (%)	Kohorte B (N = 64) n (%)	Total (N = 187) n (%)	SAS	123 (100)	64 (100)	187 (100)	PRO	116 (94,3)	54 (84,4)	170 (90,9)	Immunogenitäts-analyse-Set	123 (100)	64 (100)	187 (100)	MRD Evaluable	22 (17,9)	2 (3,1)	24 (12,8)	PK-Analyse-Set	123 (100)	64 (100)	187 (100)
Analyse-Set	Kohorte A (N = 123) n (%)	Kohorte B (N = 64) n (%)	Total (N = 187) n (%)																							
SAS	123 (100)	64 (100)	187 (100)																							
PRO	116 (94,3)	54 (84,4)	170 (90,9)																							
Immunogenitäts-analyse-Set	123 (100)	64 (100)	187 (100)																							
MRD Evaluable	22 (17,9)	2 (3,1)	24 (12,8)																							
PK-Analyse-Set	123 (100)	64 (100)	187 (100)																							
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	Darstellung im Abschnitt 4.3.2.3.3.																								
18	Zusätzliche Analysen	Es wurden keine zusätzlichen Analysen zu den Haupt- und Subgruppenanalysen vorgenommen.																								
19	Unerwünschte Wirkungen	Darstellung im Abschnitt 4.3.2.3.3.4.																								
Diskussion																										
20	Interpretation (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Darstellung im Abschnitt 4.3.2.3.3. In Kohorte A zeigte Elranatamab eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame ORR und ein dauerhaftes Ansprechen gemäß BICR entsprechend IMWG nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10,38 (0,23; 20,14) Monaten ab der Initialdosis.																								

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die bestätigte ORR gemäß BICR betrug 61,0 % (95 % KI: 51,8; 69,6; 1-seitiger p-Wert <0,0001 für H0: ORR ≤ 30 %). 55,3 % erreichten VGPR oder besser und 27,6 % erreichten CR oder besser.</p> <p>In Kohorte B zeigte Elranatamab eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame ORR und ein dauerhaftes Ansprechen gemäß BICR entsprechend IMWG nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 9,22 (0,33; 12,32) Monaten ab der Initialdosis in einer stark vorbehandelten Population (im Median 7,5 vorherige Therapielinien).</p> <p>Die bestätigte ORR gemäß BICR betrug 34,4 % (95 % KI: 22,9; 47,3; 1-seitiger p-Wert <0,0001 für H0: ORR ≤ 15 %).</p> <p>In Kohorte A und Kohorte B unterstützen die Ergebnisse für die sekundären Wirksamkeitsendpunkte durchweg die Ergebnisse des primären Wirksamkeitsendpunkts und bestätigen den Behandlungsvorteil von Elranatamab.</p>
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	<p>Die Studie MagnetisMM-3 wurde unter anderem in Deutschland und primär westlichen Industrieländern (USA, Belgien, Spanien, Frankreich, Vereinigtes Königreich, Australien) durchgeführt.</p> <p>Es liegen somit Daten zu Patient:innen aus deutschen Studienzentren, sowie aus zahlreichen westlichen Industrieländern vor, in denen der medizinische Versorgungsstandard mit dem in Deutschland vergleichbar ist. Zudem gibt es keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Studienergebnisse auch unter Berücksichtigung der demographischen Daten und der Charakteristika der eingeschlossenen Patient:innen im Rahmen der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1).</p>
22	Bewertung der Evidenz	Keine Informationen zur Bewertung der Evidenz gegeben (einarmige Studie).
<p>a: nach TREND 2004 (127).</p> <p>ADA: Anti-CAR-Antikörper (<i>Antidrug Antibody</i>); ADC: Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (<i>Antibody-Drug Conjugate</i>); ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: Absolute Neutrophilenzahl (<i>Absolute Neutrophil Count</i>); ASTCT: <i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i>); AST: Aspartat-Aminotransferase; BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (<i>B-Cell Maturation Antigen</i>); BICR: Verblindetes zentrales Bewertungskomitee (<i>Blinded Independent Central Review</i>); BLQ: Unter der Bewertungsgrenze (<i>Below Limit of Quantification</i>); BOR: Bestes Gesamtansprechen (<i>Best Overall Response</i>); BMA: Knochenmarkaspirat (<i>Bone Marrow Aspirate</i>); CAR: Chimärer Antigenrezeptor (<i>Chimeric Antigen Receptor</i>); CD: <i>Cluster of Differentiation</i>; CR: Komplettes Ansprechen (<i>Complete Response</i>); CrCl: Kreatinin-Clearance (<i>Creatinine</i></p>		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Clearance); CRF: Prüfbogen (<i>Case Report Form</i>); CRR: Komplette Ansprechrate (<i>Complete Response Rate</i>); CRS: Zykotin-Freisetzungssyndrom (<i>Cytokin Release Syndrome</i>); CSR: Klinischer Studienbericht (<i>Clinical Study Report</i>); CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; dl: Deziliter;</p> <p>DNA: Desoxyribonukleinsäure; DOCR: Dauer des kompletten Ansprechens (<i>Duration of Complete Response</i>); DOR: Dauer des Ansprechens (<i>Duration of Response</i>); ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; E-DMC: Externes Datenüberwachungskomitee; EMD: Extramedulläre Erkrankung (<i>Extramedullary Disease</i>); EORTC QLQ-C30: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30</i>; EORTC QLQ-CIPN20: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy</i>;</p> <p>EORTC QLQ-MY20: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life – Multiple Myeloma Module 20</i>; EOT: <i>End of Treatment</i>; EQ-5D VAS: <i>European Quality of Life Group 5 Dimensions Visuelle Analogskala</i>; FLC: Freie Leichtketten (<i>Free Light Chains</i>); g: Gramm, GBS: Guillain-Barré-Syndrom; GM: Geometrischer Mittelwert; HBV: Hepatitis B-Virus; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; ICANS: Immuneffektorzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom (<i>Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome</i>); Ig: Immunglobulin;</p> <p>IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff (<i>Immunomodulatory Imide Drug</i>); IMWG: <i>International Myeloma Working Group</i>; IRT: <i>Interactive Response Technology</i>; IWR: <i>Interactive Web-based Response</i>;</p> <p>KI: Konfidenzintervall; KV: Koeffizient der Varianz; l: Liter; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; mAb: Monoklonaler Antikörper (<i>Monoclonal Antibody</i>); mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; MR: Minimales Ansprechen (<i>Minimal Response</i>); MRD: Minimale Resterkrankung (<i>Minimal Residual Disease</i>); MUGA: <i>Multigated Acquisition</i>; MW: Mittelwert; NAb: Neutralisierender Antikörper (<i>Neutralizing Antibody</i>); NE: Nicht auswertbar (<i>Not Evaluable</i>); ORR: Gesamtansprechrare (<i>Overall Response Rate</i>); OS: Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>); PD: Krankheitsprogression (<i>Progressive Disease</i>); PFS: Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-Free Survival</i>); PGI-C: <i>Patient Global Impression of Change</i>; PGI-S: <i>Patient Global Impression of Severity</i>; PI: Proteasom-Inhibitor; PK: Pharmakokinetik; POEMS: Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, M-Gradient und Hautveränderungen (<i>Skin Lesions</i>); PRO: Patientenberichteter Endpunkt (<i>Patient Reported Outcome</i>); PR: Partielles Ansprechen (<i>Partial Response</i>); R-ISS: <i>Revised International Staging System</i>; QT: Zeit vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle; QTcF: Korrigierte QT (<i>Corrected QT</i>); RNA: Ribonukleinsäure; SARS-CoV-2: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2</i>; SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i>; sCR: Stringentes komplettes Ansprechen (<i>Stringent Complete Response</i>); SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); sMRD: Anhaltende minimale Resterkrankung (<i>Sustained Minimal Residual Disease</i>); SPEP: <i>Serum Protein Electrophoresis</i>; TTR: Zeit bis zum Ansprechen (<i>Time to Response</i>); UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: <i>Upper Limit of Normal</i>; UPEP: <i>Urine Protein Electrophoresis</i>; VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen (<i>Very Good Partial Response</i>)</p>

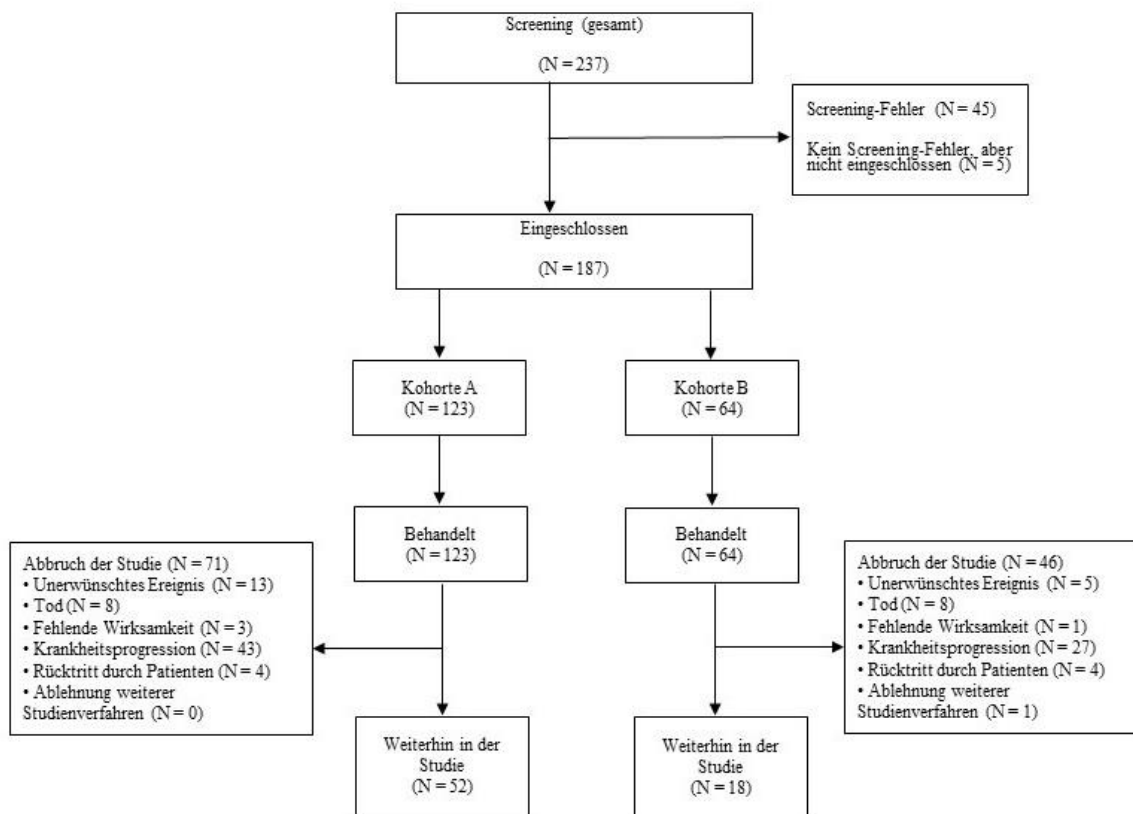


Abbildung 4-53 (Anhang): Flow-Chart des Patientenflusses der Studie MagnetisMM-3.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MagnetisMM-3

Studie: MagnetisMM-3

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Final Protocol Amendment 10, 22. März 2023 (107)	A
Statistical Analysis Plan (SAP), Version 9, 26. Oktober 2022 (128)	B
Final CSR, Version 2.0, 14. Dezember 2022 (4)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie. Daher erfolgte keine Zuordnung zu Behandlungsgruppen (A, B, C).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie. Daher wurden die Gruppen nicht zeitlich parallel verfolgt (A, B, C).

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine offene, einarmige Studie handelt, gibt es keine vergleichbaren Gruppen (A, B, C).

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie. Daher erfolgte keine Verblindung von Patient:innen (A, B, C).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie, daher erfolgte keine Verblindung von behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen (A, B, C).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine offene, einarmige Studie handelt, wurde entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials vorgenommen.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:
Endpunkt: Gesamtüberleben**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie, daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich jedoch um eine offene, einarmige Studie handelt, wurde entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials vorgenommen.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie, daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich jedoch um eine offene, einarmige Studie handelt, wurde entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials vorgenommen.

Endpunkt: Zeit bis zum Behandlungsabbruch (supportiver Endpunkt)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie, daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich jedoch um eine offene, einarmige Studie handelt, wurde entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials vorgenommen.

Endpunkt: Ansprechen**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie, daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber (A, B, C).

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich jedoch um eine offene, einarmige Studie handelt, wurde entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials vorgenommen.

Endpunkt: Patientenberichtete Symptomatik bzw. gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie, daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich jedoch um eine offene, einarmige Studie handelt, wurde entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials vorgenommen.

Endpunkt Patientenberichtete Symptomatik bzw. krankheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-MY20**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie, daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich jedoch um eine offene, einarmige Studie handelt, wurde entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials vorgenommen.

Endpunkt: Patientenberichtete Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-CIPN20**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie, daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich jedoch um eine offene, einarmige Studie handelt, wurde entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials vorgenommen.

Endpunkt: Patientenberichtete Symptomatik gemessen mittels PGI-S und PGI-C**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie, daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich jedoch um eine offene, einarmige Studie handelt, wurde entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials vorgenommen.

Endpunkt: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie, daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich jedoch um eine offene, einarmige Studie handelt, wurde entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials vorgenommen.

Endpunkt: Verträglichkeit**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie, daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber (A, B, C).

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich jedoch um eine offene, einarmige Studie handelt, wurde entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials vorgenommen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Analysen

Siehe Modul 4 A Anhang 4-G.