

Idecabtagen vicleucel (multiples Myelom, ≥ 2 Vorthérapien)

Addendum zum Projekt A24-35
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 squares of varying shades of blue and grey, spanning the width of the page below the title.

ADDENDUM

Projekt: A24-81

Version: 1.0

Stand: 29.08.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1848

DOI: 10.60584/A24-81

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Idecabtagen vicleucel (multiples Myelom, ≥ 2 Vortherapien) – Addendum zum Projekt A24-35

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

06.08.2024

Interne Projektnummer

A24-81

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-81>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Idecabtagen vicleucel (multiples Myelom, ≥ 2 Vortherapien); Addendum zum Projekt A24-35 (Dossierbewertung) [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-81>.

Schlagwörter

Idecabtagen Vicleucel, Multiples Myelom, Nutzenbewertung, NCT03651128

Keywords

Idecabtagene Vicleucel, Multiple Myeloma, Benefit Assessment, NCT03651128

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Can Ünal
- Lukas Gockel
- Ulrich Grouven
- Philip Kranz
- Max Oberste-Frielinghaus
- Sabine Ostlender
- Ulrike Seay

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	x
Abkürzungsverzeichnis.....	xi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung der Studie KarMMa-3.....	2
2.1 Vom pU nachgereichte Auswertungen zur Studie KarMMa-3	3
2.1.1 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie KarMMa-3	3
2.1.2 Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten	4
2.1.3 Auswertungen zu Endpunkten der Nebenwirkungen.....	6
2.2 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2 bis 3 Vortherapien.....	7
2.2.1 Studiencharakteristika.....	7
2.2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	16
2.2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	16
2.2.2.2 Verzerrungspotenzial.....	21
2.2.2.3 Ergebnisse	23
2.2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	30
2.2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	32
2.2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	32
2.2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	35
2.3 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Vortherapien	36
2.3.1 Studiencharakteristika.....	36
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	45
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	45
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial.....	46
2.3.2.3 Ergebnisse	48
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	53
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	53
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	54
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	55
2.4 Zusammenfassung.....	56

3	Literatur	60
Anhang A	Kaplan-Meier-Kurven	62
A.1	Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2 bis 3 Vortherapien.....	62
A.1.1	Mortalität	62
A.1.2	Nebenwirkungen	63
A.2	Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Vortherapien	64
A.2.1	Mortalität	64
A.2.2	Nebenwirkungen	65
Anhang B	Ergebnisse zu Nebenwirkungen	66
B.1	Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2 bis 3 Vortherapien.....	67
B.2	Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Vortherapien	74
Anhang C	Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Nebenwirkungen (Zensierung zu 6 Monate oder bei Progress, je nachdem was später eintritt).....	79
C.1	Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2 bis 3 Vortherapien.....	79
C.2	Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Vortherapien	80
Anhang D	Kaplan-Meier-Kurven für die ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Nebenwirkungen (Zensierung zu 6 Monate oder bei Progress, je nachdem was später eintritt)	81
D.1	Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2 bis 3 Vortherapien.....	81
D.2	Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Vortherapien	82
Anhang E	Ergänzende Darstellung der Patientencharakteristika und Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie KarMMa-3	83
E.1	Studiencharakteristika.....	83
E.2	Ergebnisse	90
E.3	Kaplan-Meier-Kurven	93
E.3.1	Mortalität	93
E.3.2	Nebenwirkungen	94
E.4	Ergebnisse zu Nebenwirkungen	95
E.5	Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Zensierung zu 6 Monate oder bei Progress, je nachdem was später eintritt)	105
E.6	Kaplan-Meier-Kurven für die ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Nebenwirkungen (Zensierung zu 6 Monate oder bei Progress, je nachdem was später eintritt)	106

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2–3 Vortherapien)	8
Tabelle 2: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2–3 Vortherapien)	12
Tabelle 3: Angaben zu gegen das multiple Myelom gerichtete Folgetherapien (≥ 2 Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2–3 Vortherapien)	13
Tabelle 4: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd	15
Tabelle 5: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2–3 Vortherapien).....	18
Tabelle 6: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2–3 Vortherapien)	22
Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2–3 Vortherapien).....	24
Tabelle 8: Ergebnisse (Gesamtraten Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2–3 Vortherapien).....	27
Tabelle 9: Subgruppen (Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2–3 Vortherapien).....	31
Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2–3 Vortherapien).....	33

Tabelle 11: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Idecabtagen vicleucel im Vergleich zu patientenindividueller Therapie (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2–3 Vortherapien)	36
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien).....	37
Tabelle 13: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien)	41
Tabelle 14: Angaben zu gegen das multiple Myelom gerichtete Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien).....	42
Tabelle 15: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien).....	46
Tabelle 16: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien).....	47
Tabelle 17: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien)	49
Tabelle 18: Ergebnisse (Gesamtraten Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien)	51
Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien).....	54
Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Idecabtagen vicleucel im Vergleich zu patientenindividueller Therapie (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien).....	56
Tabelle 21: Idecabtagen vicleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	57
Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2–3 Vortherapien).....	67

Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2–3 Vorthérapien).....	71
Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2–3 Vorthérapien)	72
Tabelle 25: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit 4 Vorthérapien).....	74
Tabelle 26: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit 4 Vorthérapien).....	77
Tabelle 27: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit 4 Vorthérapien)	78
Tabelle 28: Ergebnisse (Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2–3 Vorthérapien)	79
Tabelle 29: Ergebnisse (Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vorthérapien)	80
Tabelle 30: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Gesamtpopulation)	83
Tabelle 31: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Gesamtpopulation).....	87
Tabelle 32: Angaben zu gegen das multiple Myelom gerichtete Folgetherapien (≥ 2 Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Gesamtpopulation)	88
Tabelle 33: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Gesamtpopulation).....	90
Tabelle 34: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Gesamtpopulation)	92

Tabelle 35: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Gesamtpopulation).....	95
Tabelle 36: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Gesamtpopulation).....	100
Tabelle 37: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Gesamtpopulation)	101
Tabelle 38: Abbrüche wegen UEs– RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Gesamtpopulation).....	104
Tabelle 39: Ergebnisse (Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Gesamtpopulation)	105

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Studie KarMMa-3, Datenschnitt: 28.04.2023, Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit 2 bis 3 Vortherapien)	62
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt sekundäre Malignome, Studie KarMMa-3, Datenschnitt: 28.04.2023, Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit 2 bis 3 Vortherapien).....	63
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Studie KarMMa-3, Datenschnitt: 28.04.2023, Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien)	64
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt sekundäre Malignome, Studie KarMMa-3, Datenschnitt: 28.04.2023, Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien)	65
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs, Studie KarMMa-3, Datenschnitt: 28.04.2023, Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit 2 bis 3 Vortherapien)	81
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Studie KarMMa-3, Datenschnitt: 28.04.2023, Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit 2 bis 3 Vortherapien)	81
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs, Studie KarMMa-3, Datenschnitt: 28.04.2023, Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien)	82
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Studie KarMMa-3, Datenschnitt: 28.04.2023, Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien).....	82
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Studie KarMMa-3, Datenschnitt: 28.04.2023, Gesamtpopulation	93
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt sekundäre Malignome, Studie KarMMa-3, Datenschnitt: 28.04.2023, Gesamtpopulation	94
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs, Studie KarMMa-3, Datenschnitt: 28.04.2023, Gesamtpopulation	106
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Studie KarMMa-3, Datenschnitt: 28.04.2023, Gesamtpopulation.....	106

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CAR	chimärer Antigenrezeptor
CD	Cluster of Differentiation
cLDA	Constrained Longitudinal Data Analysis
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DPd	Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
DVd	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
EORTC QLQ-MY20	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma Module 20
EPd	Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HLGT	High Level Group Term (Term für die Gruppe hoher Ebene)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRd	Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
Kd	Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PRO-SAP	statistischer Analyseplan für patientenberichtete Endpunkte
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
R-ISS	revidiertes Internationales-Staging-System
SAP	statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SMQ	Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 06.08.2024 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A24-35 (Idecabtagen vicleucel – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Stellungnahmeverfahren [2] nachgereichten Daten unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [3] zu:

- Subgruppenergebnissen nach Anzahl vorangegangener Antimyelomtherapien
- Ergebnissen der im statistischen Analyseplan für patientenberichtete Endpunkte (PRO-SAP) präspezifizierten Ereigniszeitanalysen zur bestätigten und dauerhaften Verschlechterung sowie zur erstmaligen, bestätigten und dauerhaften Verbesserung sowie Sensitivitätsanalysen, die den Einfluss des späteren Erhebungsbeginns im Idecabtagen vicleucel-Arm untersuchen
- Ergebnissen der zusätzlichen Ereigniszeitanalysen zur Verträglichkeit und darüber hinaus auch zusätzlich die binäre Analyse für unerwünschte Ereignisse (UEs) innerhalb der ersten 6 Monate nach Randomisierung sowie allen zugehörigen Subgruppenanalysen (2 bis 3 vs. 4 Vortherapien).

Des Weiteren sollen gemäß Auftrag folgende, vom pU im Anschluss an die mündliche Anhörung [4] nachgereichte Auswertungen, bewertet werden:

- weitere Angaben zum jeweils betrachteten Zeitraum in Interventions- und Kontrollarm für die mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichte Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des Erhebungsbeginns im Idecabtagen vicleucel-Arm, um die Relevanz der fehlenden Erhebungen von patientenberichteten Endpunkten in der zeitlichen Phase der chimären-Antigenrezeptor(CAR)-T-Zell-Therapie neu beurteilen zu können
- weiterführende Informationen zu den Patientencharakteristika hinsichtlich einer geeigneten Umsetzung der patientenindividuellen Therapie
- Auswertungen zu spezifischen UEs getrennt für beide Fragestellungen entsprechend der Dossiervorlage
- Subgruppenanalysen getrennt für beide Fragestellungen entsprechend der Dossiervorlage

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung der Studie KarMMa-3

Das Ziel der Nutzenbewertung A24-35 [1] war die Bewertung des Zusatznutzens von Idecabtagen vicleucel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-Cluster-of-Differentiation(CD38)-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich 2 Fragestellungen, getrennt nach Anzahl der Vortherapien:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2 bis 3 Vortherapien
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Vortherapien.

Der pU hat im Dossier die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) KarMMa-3 [5-11] zum Vergleich von Idecabtagen vicleucel mit einer patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (DPd), Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (DVd), Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (IRd), Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Kd) oder Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (EPd) vorgelegt. Eine ausführliche Beschreibung der Studie KarMMa-3 findet sich in der Dossierbewertung A24-35 [1].

Wie in der Dossierbewertung bereits beschrieben, wurde die Studie KarMMa-3 als potenziell relevant für die Nutzenbewertung von Idecabtagen vicleucel eingestuft. Die im Dossier des pU vorgelegten Auswertungen konnten jedoch nicht für die Bewertung herangezogen werden, u. a. da nur Auswertungen für die gesamte Studienpopulation und nicht getrennt nach Fragestellungen vorlagen. Darüber hinaus konnte die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der im Dossier vorgelegten Informationen nicht abschließend beurteilt werden.

Im folgenden Abschnitt 2.1 werden zunächst die vom pU nachgereichten Angaben zu den Patientencharakteristika bezüglich der Umsetzung der patientenindividuellen Therapie im Vergleichsarm der Studie bewertet. Darüber hinaus werden die vom pU im Rahmen der Stellungnahmen nachgereichten Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu Endpunkten der Nebenwirkungen hinsichtlich ihrer Verwertbarkeit für die Nutzenbewertung eingeschätzt. In Abschnitt 2.2 werden gemäß Fragestellung 1 die Ergebnisse der relevanten Teilpopulation der Studie KarMMa-3 für Patientinnen und Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom, die 2 bis 3 vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und

unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, dargestellt. In Abschnitt 2.3 werden gemäß Fragestellung 2 die Ergebnisse der relevanten Teilpopulation der Studie KarMMa-3 für Patientinnen und Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 4 vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, dargestellt. Die zentralen Ergebnisse zur Gesamtpopulation der Studie KarMMa-3 werden ergänzend im Anhang E dargestellt.

2.1 Vom pU nachgereichte Auswertungen zur Studie KarMMa-3

2.1.1 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie KarMMa-3

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pU Angaben zu den Patientencharakteristika der jeweils für Fragestellung 1 und für Fragestellung 2 potenziell relevanten Teilpopulationen (2 bis 3 Vortherapien sowie 4 Vortherapien) aus der Studie KarMMa-3 nach. Anhand dieser Angaben ist ersichtlich, dass beide Teilpopulationen sich zu Studienbeginn insbesondere in Bezug auf die Zeit seit der Erstdiagnose und den Refraktäritätsstatus unterschieden (siehe dazu Tabelle 1 und Tabelle 12). So war die mittlere Zeit seit der Erstdiagnose in der für Fragestellung 1 relevanten Teilpopulation kürzer als in der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation (ca. 4,4 Jahre vs. ca. 5,9 Jahre). Der Anteil der dreifach-refraktär bzw. penta-refraktären Patientinnen und Patienten war jeweils geringer in der für Fragestellung 1 relevanten Teilpopulation als in der für Fragestellung 2 (56 % vs. 85 % dreifach-refraktär bzw. 2 % vs. 13 % penta-refraktär).

Neben den Angaben zu den Patientencharakteristika reichte der pU eine auf Patientenebene aufgeschlüsselte Auflistung der Vortherapien nach. Eine Beurteilung der Umsetzung der patientenindividuellen Therapie durch die in der Studie KarMMa-3 angebotenen Therapieoptionen ist allein auf der Basis dieser Angaben nicht möglich. Aus den Hinweisen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und der aktuellen S3-Leitlinie *„Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom“* [12] geht hervor, dass Vortherapien und Refraktäritätsstatus jeweils nur einen Aspekt bei der Wahl der patientenindividuell optimalen Therapie darstellen. Daneben sind vielfältige krankheits- und patientenspezifische Faktoren, darunter Myelom-Typ, Zytogenetik, Infiltrationsgrad des Knochenmarks, Allgemeinzustand, Komorbiditäten, Vorliegen extramedullärer Manifestationen, Verträglichkeit, Art und Dauer des Ansprechens auf die Vortherapien u. v. m., bei der patientenindividuellen Wahl der Therapie im Rezidiv zu berücksichtigen. Angaben hierzu legt der pU auch weiterhin nicht vor. Abhängig von diesen patientenindividuellen Faktoren stehen gemäß S3-Leitlinie den Patientinnen und Patienten mit rezidiertem und refraktärem Myelom eine große Anzahl an Wirkstoffen in unterschiedlichen Kombinationen zur Verfügung, die im Vergleichsarm der

Studie KarMMa-3 bis auf die zuvor genannten 5 Therapieoptionen nicht angeboten wurden. Unabhängig von den weiterhin bestehenden Unsicherheiten sind die 5 Therapieoptionen, die in der Studie KarMMa-3 zur Verfügung standen, von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für beide Fragestellungen umfasst und stellen relevante Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Unter Berücksichtigung der schriftlichen Stellungnahmen [2] sowie der Diskussion der mündlichen Anhörung [4] wird daher davon ausgegangen, dass für den Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in der Studie KarMMa-3 eine hinreichende patientenindividuelle Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte.

Zusammenfassend bleibt unklar, ob die in der Studie KarMMa-3 eingesetzte Vergleichstherapie eine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt. Die weiterhin verbleibenden Unsicherheiten führen jedoch nicht zum Ausschluss der Studie. Aufgrund dieser Unsicherheiten bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, können aus den Ergebnissen der Studie allerdings maximal Anhaltspunkte, bspw. für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Auf Basis der Ergebnisse der Studie KarMMa-3 können Aussagen zum Zusatznutzen von Idecabtagen vicleucel zudem nur für solche Patientinnen und Patienten gemäß Fragestellung 1 sowie gemäß Fragestellung 2 getroffen werden, für die eine Therapie mit DPd, DVd, IPd, Kd oder EPd jeweils die patientenindividuell optimale Therapie darstellt. Für Fragestellung 2 sind außerdem nur für Patientinnen und Patienten mit 4 Vortherapien Aussagen zum Zusatznutzen möglich, da in die Studie KarMMa-3 keine Patientinnen und Patienten mit mehr als 4 Vortherapien eingeschlossen wurden.

2.1.2 Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten

Wie in der Dossierbewertung [1] begründet, sind die vom pU in Modul 4 B des Dossiers vorgelegten Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zur 1. Verschlechterung) zu patientenberichteten Endpunkten der Symptomatik, des Gesundheitszustands und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Dies liegt maßgeblich darin begründet, dass sich die Erhebungszeitpunkte dieser Endpunkte zwischen den beiden Behandlungsarmen deutlich unterscheiden und die wichtigen Therapieabschnitte Leukapherese und Brückentherapie im Interventionsarm nicht erfasst wurden. Dieser Unterschied in der Erhebung zwischen den Behandlungsgruppen ist auf die Studienplanung und somit auf das Design der Studie zurückzuführen, wonach im Interventionsarm eine Erhebung der patientenberichteten Endpunkte nach der Randomisierung erst wieder kurz vor der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vorgesehen war. Als Folge wurden Ereignisse zwischen der Randomisierung und der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, in der die patienteneigenen CAR-T-Zellen hergestellt wurden und in der mehr als 80 % der Patientinnen und Patienten eine Brückentherapie erhielten, nicht beobachtet.

Der pU legt mit den Stellungnahmen sämtliche gemäß PRO-SAP geplanten Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zur 1. / bestätigten / dauerhaften Verbesserung / Verschlechterung) vor. Außerdem legt er Sensitivitätsanalysen zu den Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zur 1. Verschlechterung) vor, in denen er im Interventionsarm die Erhebung vor der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion mitberücksichtigt.

Im Stellungnahmeverfahren hat der pU klargestellt, dass für die Auswertungen in Modul 4 B zu patientenberichteten Endpunkten die 1. Erhebung nach der Randomisierung am Tag der Infusion von Idecabtagen vicleucel im Interventionsarm und am Tag der 1. Gabe der Vergleichstherapie im Kontrollarm berücksichtigt wurde. Die Zeit von der Randomisierung bis zu dieser Erhebung betrug in diesen Auswertungen im Interventionsarm im Median 54 Tage und im Kontrollarm im Median 5 Tage. Der pU legt nun Auswertungen vor, in denen zusätzlich eine frühere Erhebung zum Zeitpunkt der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion berücksichtigt wird. Die Zeit von der Randomisierung bis zur Chemotherapie zur Lymphozytendepletion betrug im Interventionsarm im Median 49 Tage (siehe dazu auch Dossierbewertung A24-35 [1]). Somit wird durch die Sensitivitätsanalysen der im Interventionsarm unbeobachtete Zeitraum im Vergleich zu den Auswertungen in Modul 4 B nur unwesentlich um ca. 5 Tage verkürzt. Der pU reicht außerdem eine überarbeitete grafische Darstellung des zeitlichen Ablaufs der Erhebungen der patientenberichteten Endpunkte nach. Auch aus dieser Darstellung ist ersichtlich, dass die patientenberichteten Endpunkte im Kontrollarm nach Randomisierung bereits 2-mal erhoben wurden, bevor im Interventionsarm die Erhebung zum Zeitpunkt Chemotherapie zur Lymphozytendepletion erfolgte. Somit konnte eine Veränderung in der Symptomatik, dem Gesundheitszustand oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten im Kontrollarm deutlich früher erfasst werden, während im Interventionsarm ein Ereignis durch die verzögerten Erhebungszeitpunkte erst deutlich später eintreten konnten. Hierdurch ist kein sinnvoller Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollarm möglich. Insgesamt sind sowohl die vom pU in Modul 4 B des Dossiers als auch die mit den Stellungnahmen nachgereichten Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zur 1. / bestätigten / dauerhaften Verschlechterung / Verbesserung) sowie die Sensitivitätsanalysen daher nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Mit den Stellungnahmen reicht der pU neben den Ereigniszeitanalysen auch Ergebnisse aus longitudinalen Analysen mittels Constrained-Longitudinal-Data-Analysis (cLDA) über den gesamten Studienverlauf ein. Er argumentiert, dass diese im Gegensatz zu den Ereigniszeitanalysen längerfristige und nachhaltige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen aufzeigen würden. Außerdem legt er cLDA-Sensitivitätsanalysen bis Monat 6 und somit gleichen Beobachtungsdauern in den Behandlungsgruppen vor. Auch in diese Auswertungen gehen aufgrund der fehlenden Erhebungen keine Werte aus der Zeit von der Randomisierung bis zur Chemotherapie zur Lymphozytendepletion ein. Auch wenn einzelne Erhebungszeitpunkte in der cLDA-Analyse insgesamt weniger Gewicht haben,

erlauben diese Auswertungen keinen sinnvollen Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollarm im Sinne der Fragestellungen, da relevante Therapieabschnitte im Interventionsarm nicht abgebildet sind.

Zusammenfassend wurden die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlich erhoben und es wurden wichtige Therapieabschnitte vor der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion im Interventionsarm nicht erfasst. Dies ist durch das Studiendesign begründet und kann durch die vom pU nachgereichten Auswertungen nicht behoben werden, sodass für diese Endpunkte für beide Fragestellungen keine verwertbaren Daten vorliegen.

2.1.3 Auswertungen zu Endpunkten der Nebenwirkungen

In der Studie wurden im Zeitraum bis 6 Monate nach der Randomisierung in beiden Studienarmen systematisch alle Ereignisse in den Endpunkten zu Nebenwirkungen erhoben. Die vom pU in Modul 4 B des Dossiers vorgelegten Auswertungen zu Endpunkten der Nebenwirkungen wurden im Wesentlichen aus 2 Gründen als nicht geeignet für die Nutzenbewertung eingeschätzt. Zum einen wurden im Kontrollarm alle Ereignisse unter einer Folgetherapie mit Idecabtagen vicleucel in den Auswertungen auch über Monat 6 hinaus berücksichtigt, wohingegen Ereignisse unter anderen Folgetherapien im Kontrollarm bzw. aller Folgetherapien im Interventionsarm nur bis Monat 6 nach der 1. Verabreichung der Therapie im jeweiligen Arm systematisch erhoben wurden und in die Auswertungen eingehen. Zum anderen wurden in den Auswertungen auch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere UEs und spezifische UEs berücksichtigt, die nach einer nach Monat 6 erfolgten Krankheitsprogression erfasst wurden, sofern die Prüferärztinnen und Prüferärzte einen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation feststellten. Somit wurden in den vom pU vorgelegten Ereigniszeitanalysen alle in der Studie erhobenen Ereignisse berücksichtigt, unabhängig davon, ob diese systematisch oder selektiv erhoben wurden. Der Einfluss der selektiv erhobenen Ereignisse auf die Auswertungen konnte nicht eingeschätzt werden (siehe dazu auch Dossierbewertung A24-35).

Der pU legte mit den Stellungnahmen jeweils für die für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 relevanten Teilpopulationen sowie für die Gesamtpopulation der Studie KarMMa-3 für die Endpunkte UEs, SUEs und schwere UEs Ereigniszeitanalysen über die ersten 6 Monate nach der Randomisierung, sowie Ereigniszeitanalysen mit Zensierung zu Monat 6 oder Krankheitsprogression zuzüglich 28 Tage, je nachdem was später eintrat, und binäre Auswertungen über den Zeitraum bis 6 Monate nach der Randomisierung vor. Für die häufigen UEs nach Systemorganklasse (SOC) / bevorzugtem Begriff (PT) getrennt nach den einzelnen Teilpopulationen legt der pU Auswertungen vor, die jenen in Modul 4 B entsprechen und somit potenziell selektiv erhobene Ereignisse beinhalten.

In der vorliegenden Datensituation werden für die Endpunkte UEs, SUEs und schwere UEs die binären Auswertungen über den Zeitraum bis 6 Monate nach der Randomisierung für die Nutzenbewertung herangezogen. Dies ist im Wesentlichen darin begründet, dass aufgrund der gleichen Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen und der vollumfänglichen Erfassung aller UEs, SUEs und schweren UEs in diesem Zeitraum unabhängig von einer Krankheitsprogression oder Abbruch der Therapie das Verzerrungspotenzial für diese Ergebnisse als niedrig eingeschätzt wird. Die vom pU nachgereichten Auswertungen zu UEs, SUEs und schweren UEs mit Zensierung zu Monat 6 oder Krankheitsprogression zuzüglich 28 Tage, je nachdem was später eintrat, werden ergänzend dargestellt (siehe Anhang C).

Für die Darstellung der häufigen UEs nach SOC / PT sowie die Auswahl von weiteren spezifischen UEs werden die vom pU im Rahmen der Stellungnahmen für die einzelnen Teilpopulationen nachgereichten Auswertungen herangezogen, welche selektiv erhobene Ereignisse beinhalten. Der pU legt für die Teilpopulationen der beiden Fragestellungen außer für die gemäß Studienplanung präspezifizierten AESI keine weiteren Kaplan-Meier-Kurven für die spezifischen UEs auf SOC- und PT-Ebene vor. Die potenzielle Berücksichtigung von selektiv erhobenen Ereignissen in diesen Auswertungen wird bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu spezifischen UEs berücksichtigt.

2.2 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2 bis 3 Vortherapien

2.2.1 Studiencharakteristika

Eine ausführliche Beschreibung der Studie KarMMa-3 findet sich in der Dossierbewertung A24-35 [1]. Im Folgenden werden die Charakteristika der für Fragestellung 1 relevanten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit 2 bis 3 Vortherapien beschrieben. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum aktuellsten Datenschnitt vom 28.04.2023 betrachtet.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 1 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der für Fragestellung 1 relevanten Teilpopulation der Studie KarMMa-3.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2–3 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Idecabtagen vicleucel N = 173	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N = 88
KarMMa-3		
Alter [Jahre]		
MW (SD)	62 (9)	61 (10)
Altersgruppe, n (%)		
< 65 Jahre	104 (60)	52 (59)
≥ 65 Jahre	69 (40)	36 (41)
Geschlecht [w / m], %	38 / 62	42 / 58
Abstammung, n (%)		
asiatisch	5 (3)	3 (3)
schwarz oder afroamerikanisch	12 (7)	10 (11)
weiß	124 (72)	54 (61)
nicht berichtet	29 (17)	18 (21)
andere ^a	3 (2) ^b	3 (3) ^b
ECOG PS, n (%)		
0	84 (49)	45 (51)
1	89 (51)	39 (44)
≥ 2	0 (0)	4 (5) ^c
Zeit seit Erstdiagnose [Jahre]		
MW (SD)	4,4 (2,8)	4,3 (2,4)
Median [Q1; Q3]	3,8 [2,7; 5,3]	3,7 [2,8; 5,4]
revidiertes ISS-Stadium, n (%)		
Stadium I	35 (20)	16 (18)
Stadium II	100 (58)	56 (64)
Stadium III	20 (12)	11 (13)
unbekannt oder nicht berichtet	18 (10)	5 (6)
zytogenetische Risikogruppe, n (%)		
hohes Risiko	74 (43)	46 (52)
del(17p)	45 (26)	34 (39)
t(4;14)	32 (19)	14 (16)
t(14;16)	6 (4)	3 (3)
kein hohes Risiko	75 (43)	35 (40)
unbekannt oder nicht berichtet	24 (14)	7 (8)

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2–3 Vorthérapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Idecabtagen vicleucel N = 173	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N = 88
vorausgegangene Radiotherapie für multiples Myelom, n (%)	62 (36)	23 (26)
vorausgegangene Chirurgie für Multiples Myelom, n (%)	14 (8)	6 (7)
vorausgegangene autologe Stammzellentransplantation, n (%)	147 (85)	76 (86)
1 Transplantation	120 (69)	66 (75)
> 1 Transplantation	27 (16)	10 (11)
Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien, n (%)		
2	78 (45)	39 (44)
3	95 (55)	49 (56)
4	0 (0)	0 (0)
Refraktäritätsstatus, n (%)		
IMiD	148 (86)	82 (93)
Lenalidomid	123 (71)	69 (78)
Pomalidomid	75 (43)	40 (46)
Thalidomid	8 (5)	0 (0)
Proteasominhibitor	113 (65)	59 (67)
Bortezomib	64 (37)	37 (42)
Carfilzomib	53 (31)	23 (26)
Ixazomib/Ixazomibcitrat	19 (11)	13 (15)
Anti-CD38-Antikörper	163 (94)	82 (93)
Daratumumab	163 (94)	82 (93)
Isatuximab	0 (0)	0 (0)
andere	13 (8)	11 (13)
Elotuzumab	9 (5)	8 (9)
Selinexor	2 (1)	3 (3)
Panobinostat	2 (1)	0 (0)
doppel-refraktär (IMiD und PI), n (%)	97 (56)	55 (63)
dreifach-refraktär (IMiD, PI, Anti-CD38-Antikörper), n (%)	93 (54)	54 (61)
penta-refraktär, n (%)	3 (2)	1 (1)
Knochenläsionen, n (%)		
ja	131 (76)	67 (76)
nein	42 (24)	21 (24)
unbekannt oder nicht berichtet	0 (0)	0 (0)

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2–3 Vorthapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Idecabtagen vicleucel N = 173	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N = 88
Myelom-Typ, n (%)		
jeglicher Typ	146 (84)	79 (90)
IgA	35 (20)	18 (21)
IgD	0 (0)	2 (2)
IgE	0 (0)	0 (0)
IgG	111 (64)	59 (67)
IgM	0 (0)	0 (0)
nicht nachgewiesen	27 (16)	9 (10)
Leichtketten-Erkrankung, n (%)	24 (14)	7 (8)
Therapieabbruch, n (%)	0 (0) ^c	79 (90) ^{b,d}
Studienabbruch, n (%) ^e	71 (41)	20 (23)
a. beinhaltet u. a. indigene Einwohner Amerikas oder Alaskas sowie Hawaiis oder pazifischer Inseln b. eigene Berechnung c. 14 (8%) der randomisierten Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten eine Leukapherese aber keine Infusion mit Idecabtagen vicleucel. Der häufigste Grund hierfür waren Todesfälle (10 Patientinnen und Patienten). Darüber hinaus erhielten 3 (2 %) keine Leukapherese, sodass insgesamt 17 (10 %) der Randomisierten im Interventionsarm keine Infusion mit Idecabtagen vicleucel erhielten. d. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Kontrollarm waren: Krankheitsprogression (82 %), Rückzug der Einverständniserklärung (6 %). Darüber hinaus haben 3 (3 %) Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen. e. Die Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Tod (33 % vs. 14 %), Rückzug der Einverständniserklärung (8 % vs. 9 %). CD: Cluster of Differentiation; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; DVd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performances Status; EPd: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; IgA: Immunglobulin A; IgD: Immunglobulin D; IgE: Immunglobulin E; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; IMiD: immunmodulierende Wirkstoffe; IRd: Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; ISS: International Staging System; Kd: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PI: Proteasom-Inhibitor; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika zwischen den beiden Behandlungsarmen sind weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel ca. 62 Jahre alt und überwiegend weiß (68 %). In beiden Studienarmen war der Männeranteil (etwa 61 %) höher als der Frauenanteil (etwa 39 %). Der überwiegende Anteil (ca. 80 %) der eingeschlossenen

Patientinnen und Patienten war dem revidierten International-Staging-System(R-ISS)-Stadium I oder II zuzuordnen.

Im Interventionsarm erhielten 8 % der Patientinnen und Patienten trotz einer Leukapherese keine Infusion mit Idecabtagen vicleucel. Der häufigste Grund hierfür waren Todesfälle (6 %). Im Kontrollarm trat ein Therapieabbruch bei etwa 90 % der Patientinnen und Patienten auf. Der häufigste Grund dafür war eine Krankheitsprogression (82 %). Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch war höher im Interventionsarm als im Kontrollarm (41 % vs. 23 %). Die häufigsten Gründe für den Studienabbruch waren in beiden Armen Todesfälle (33 % vs. 14 %) und Rückzug der Einverständniserklärung (8 % vs. 9 %).

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 2 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte bzw. Endpunktkategorien.

Tabelle 2: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2–3 Vortherapien)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	Idecabtagen vicleucel N ^a = 173	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N ^a = 88
KarMMa-3		
Behandlungsdauer	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^b		
Median [Q1; Q3]	26,3 [13,7; 32,3]	24,6 [14,2; 30,1]
Mittelwert (SD)	24,6 (12,3)	23,1 (10,9)
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, EQ-5D VAS	keine geeigneten Daten ^c	
Nebenwirkungen ^d	k. A.	k. A.
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. b. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie die Beobachtungsdauer berechnet wurde. c. zur Erklärung siehe unter Abschnitt 2.1.2 d. Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs werden die vom pU nachgereichten Auswertungen zu Ereignissen bis 6 Monate nach Randomisierung für die Nutzenbewertung herangezogen. Für die spezifischen UEs werden die nachgereichten Auswertungen mit analoger Operationalisierung zu Modul 4 B betrachtet (siehe dazu auch Abschnitt 2.1.3). DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; DVd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EPd: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; IRd: Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; k. A.: keine Angabe; Kd: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

Es liegen für die für Fragestellung 1 relevante Teilpopulation der Studie KarMMa-3 keine Angaben zu den Behandlungsdauern vor. Dabei ist zu beachten, dass die Behandlung mit Idecabtagen vicleucel im Interventionsarm aus einer einmaligen Infusion besteht. Im Gegensatz dazu wurden alle im Kontrollarm angebotenen Therapieoptionen bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder dem Rückzug der Einverständniserklärung verabreicht. In den Studienunterlagen liegen für die Gesamtpopulation Angaben zu den Behandlungsdauern der einzelnen Therapieoptionen im Kontrollarm zum früheren Datenschnitt vom 18.04.2022 vor. Gemäß diesen Angaben betrug die kürzeste mediane Behandlungsdauer 2,8 Monate für die Therapieoption DVd und die längste mediane Behandlungsdauer 5,8 Monate für die Therapieoptionen DPd und Kd (siehe dazu Angaben zum Studienverlauf im Anhang E).

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben ist zwischen den Studienarmen vergleichbar.

Folgetherapien

Tabelle 3 zeigt für Fragestellung 1, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 3: Angaben zu gegen das multiple Myelom gerichtete Folgetherapien (≥ 2 Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2–3 Vortherapien) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Idecabtagen vicleucel N = 173	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N = 88
KarMMa-3 (Datenschnitt April 2023)		
Gesamt	102 (59,0)	71 (80,7)
antineoplastische und immunmodulierende Wirkstoffe	102 (100,0 ^a)	70 (98,6 ^a)
Cyclophosphamid	44 (43,1 ^a)	45 (63,4 ^a)
Carfilzomib	51 (50,0 ^a)	37 (52,1 ^a)
Pomalidomid	45 (44,1 ^a)	16 (22,5 ^a)
Idecabtagen vicleucel	0 (0)	51 (71,8 ^a)
Bortezomib	20 (19,6 ^a)	18 (25,4 ^a)
Daratumumab	19 (18,6 ^a)	15 (21,1 ^a)
Etoposid	17 (16,7 ^a)	16 (22,5 ^a)
Belantamab-Mafodotin	18 (17,6 ^a)	9 (12,7 ^a)
Cisplatin	15 (14,7 ^a)	12 (16,9 ^a)
Doxorubicin	9 (8,8 ^a)	13 (18,3 ^a)
Elotuzumab	14 (13,7 ^a)	5 (7,0)
Selinexor	14 (13,7 ^a)	4 (5,6 ^a)
Isatuximab	10 (9,8 ^a)	6 (8,5 ^a)
Talquetamab	9 (8,8 ^a)	6 (8,5 ^a)
Fludarabin	3 (2,9 ^a)	11 (15,5 ^a)
Cevostamab	9 (8,8 ^a)	3 (4,2 ^a)
antineoplastische Prüfpräparate	12 (11,8 ^a)	0 (0)
Melphalan	6 (5,9 ^a)	6 (8,5 ^a)
Elranatamab	7 (6,9 ^a)	4 (5,6 ^a)
Lenalidomid	4 (3,9 ^a)	6 (8,5 ^a)

Tabelle 3: Angaben zu gegen das multiple Myelom gerichtete Folgetherapien (≥ 2 Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2–3 Vortherapien) (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Idecabtagen vicleucel N = 173	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N = 88
Teclistamab	7 (6,9 ^a)	3 (4,2 ^a)
Ixazomib	4 (3,9 ^a)	4 (5,6 ^a)
Venetoclax	4 (3,9 ^a)	3 (4,2 ^a)
Bendamustin	3 (2,9 ^a)	3 (4,2 ^a)
Ciltacabtagen autoleucel	3 (2,9 ^a)	1 (1,4 ^a)
Daratumumab-Hyaluronidase FIHJ	4 (3,9 ^a)	0 (0)
Vincristin	2 (2,0 ^a)	2 (2,8 ^a)
CAR-T-Zellen, NOS	1 (1,0 ^a)	2 (2,8 ^a)
Carmustin	3 (2,9 ^a)	0 (0)
Cetrelimab	2 (2,0 ^a)	1 (1,4 ^a)
Iberdomid	3 (2,9 ^a)	0 (0)
Pembrolizumab	3 (2,9 ^a)	0 (0)
Thalidomid	0 (0)	3 (4,2 ^a)
Cytarabin	2 (2,0 ^a)	0 (0)
Melphalanflufenamid	2 (2,0 ^a)	0 (0)
Melphalanhydrochlorid	2 (2,0 ^a)	0 (0)
Modakafusp alfa	2 (2,0 ^a)	0 (0)
systemische Hormonpräparate, ohne Geschlechtshormone und Insulin	77 (75,5 ^a)	63 (88,7 ^a)
Dexamethason	76 (74,5 ^a)	63 (88,7 ^a)
Methylprednisolon	2 (2,0 ^a)	3 (4,2 ^a)
Prednison	3 (2,9 ^a)	1 (1,4 ^a)
weitere Therapien		
Stammzellen, NOS	4 (3,9 ^a)	4 (5,6 ^a)
autologe Stammzellen, NOS	4 (3,9 ^a)	2 (2,8 ^a)
a. eigene Berechnung bezogen auf den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie CAR: chimärer Antigenrezeptor; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; DVd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; EPd: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; IRd: Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; Kd: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NOS: not otherwise specified (nicht näher spezifiziert); RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Zum aktuellsten Datenschnitt vom 28.04.2023 haben 59,0 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 80,7 % im Kontrollarm mindestens 1 gegen das multiple Myelom gerichtete Folgetherapie erhalten. Die verabreichten Therapien spiegeln die Vielfalt der Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet wider. Auffällig ist der hohe Anteil der Patientinnen und Patienten (71,8 %) im Kontrollarm, die im Rahmen der Studie nach Krankheitsprogression auf eine Therapie mit Idecabtagen vicleucel wechselten. Die Möglichkeit, Idecabtagen vicleucel in der Folgetherapie zu erhalten, entspricht dem deutschen Versorgungskontext, da Idecabtagen vicleucel bereits für Patientinnen und Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 3 vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, zugelassen war. Jedoch lagen für Idecabtagen vicleucel in diesen späten Therapielinien bis zur Durchführung der Studie KarMMA-3 keine direkt vergleichenden Daten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, sodass nicht abschließend beurteilt werden kann, inwiefern der Wechsel auf Idecabtagen vicleucel anderen Therapieoptionen in der Indikation Vorteile bietet und somit angezeigt war.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 4 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 4: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
KarMMA-3	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; DVd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; EPd: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; IRd: Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; Kd: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KarMMA-3 als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind für Fragestellung 1 in Abschnitt 2.2.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Studie KarMMa-3 unter anderem in Deutschland und primär in westlichen Industrieländern (Europa und Nordamerika) durchgeführt worden sei. Der Großteil der randomisierten Patientinnen und Patienten (53,6 %) stamme aus US-amerikanischen Studienzentren und 5,2 % aus deutschen Studienzentren. Es lägen somit Daten zu Patientinnen und Patienten aus deutschen Studienzentren, sowie aus zahlreichen westlichen Industrieländern vor, in denen der medizinische Versorgungsstandard, mit dem in Deutschland vergleichbar sei. Zudem gäbe es keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland. Daher könne davon ausgegangen werden, dass die Studienergebnisse auch unter Berücksichtigung der demographischen Daten und der Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik, erhoben anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) und EORTC QLQ – Multiple Myeloma Module 20 (MY20)
 - Gesundheitszustand, erhoben anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)

- Abbruch wegen UEs
- Zytokin-Freisetzungssyndrom
- schwere neurologische Toxizität
- infusionsbedingte Reaktionen
- schwere Infektionen
- sekundäre Malignome
- gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 5 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie für Fragestellung 1 jeweils Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 5: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2–3 Vortherapien)

Studie	Endpunkte													
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Zytokin-Freisetzungssyndrom	Schwere neurologische Toxizität ^b	Infusionsbedingte Reaktionen	Schwere Infektionen ^c	Sekundäre Malignome ^d	Weitere spezifische UEs ^{a,e}	
KarMMa-3	ja	nein ^f	nein ^f	nein ^f	ja	ja	nein ^g	nein ^g	ja	nein ^h	ja	ja	ja	

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.

b. operationalisiert als Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

c. operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

d. operationalisiert als hämatologische maligne Tumoren (Sub-SMQ [narrow]), nichthämatologische maligne Tumoren (Sub-SMQ [narrow]), hämatologische Tumoren nicht spezifizierter Malignität (Sub-SMQ [narrow]), nichthämatologische Tumoren nicht spezifizierter Malignität (Sub-SMQ [narrow]) und myelodysplastisches Syndrom (Ad Hoc PT). Ausgeschlossen waren folgende PTs: Plasmazellleukämie, Plasmazellmyelom in Remission, Plasmazellleukämie in Remission, Plasmazellmyelom, Plasmazellmyelom Rezidiv, Plasmazellmyelom refraktär und Plasmazytom

e. Betrachtet werden in Fragestellung 1 die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs), Neutropenie (PT, schwere UEs), Hypophosphatämie (PT, schwere UEs) und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwere UEs).

f. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.2

g. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Textabschnitt

h. Endpunkt nicht erhoben

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; DVd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EPd: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; IRd: Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; Kd: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellzulassung; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Anmerkungen zu Endpunkten

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs werden die vom pU nachgereichten Auswertungen zu Ereignissen bis Monat 6 nach Randomisierung herangezogen. Die Auswertungen mit Ereignissen bis Monat 6 oder Krankheitsprogression, je nachdem was später eintrat, werden ergänzend in Anhang C.1 dargestellt (siehe dazu auch Abschnitt 2.1.3).

Abbruch wegen UEs

Der pU legt in Modul 4 B des Dossiers keine Auswertungen zum Endpunkt Abbruch wegen UEs vor. Er begründet dies damit, dass sich bei der Therapie mit Idecabtagen vicleucel um eine einmalige Gabe handle und somit kein Abbruch wegen UEs nach einer Infusion mit Idecabtagen vicleucel möglich sei. Im Gegensatz dazu sei ein Abbruch wegen UEs im Kontrollarm aufgrund unzumutbarer Toxizitäten möglich. Der pU stellt in Modul 4 B die in der Studie KarMMa-3 erfassten Abbrüche aufgrund von UEs deskriptiv für die Gesamtpopulation dar (siehe Tabelle 38 in Anhang E.4). Für die für Fragestellung 1 bzw. Fragestellung 2 relevanten Teilpopulationen hat der pU keine getrennten Angaben nachgereicht. Aus der Darstellung der Abbrüche wegen UEs in der Gesamtpopulation geht hervor, dass in beiden Behandlungsgruppen nur wenige Abbrüche wegen UEs aufgetreten sind. Alle Behandlungsabbrüche im Interventionsarm erfolgten gemäß den Angaben im Dossier aufgrund von Brückentherapien. In der vorliegenden Datenkonstellation mit nur wenigen Therapieabbrüchen aufgrund von UEs haben die fehlenden Auswertungen keine Konsequenz für die Bewertung.

Spezifische UEs

Für die Darstellung von spezifischen UEs und für die Auswahl weiterer spezifischer UEs werden die vom pU nachgereichten Auswertungen getrennt für die einzelnen Teilpopulationen herangezogen. Die Unsicherheit, dass nach Monat 6 potenziell selektiv erhobene Ereignisse in die Auswertung eingehen, wird bei der Bewertung des Verzerrungspotenzial berücksichtigt (siehe dazu auch Abschnitt 2.1.3).

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Gemäß Studienprotokoll wurde in der Studie KarMMa-3 das Zytokin-Freisetzungssyndrom über das gleichnamige PT operationalisiert. Das Zytokin-Freisetzungssyndrom wurde jedoch in beiden Studienarmen nur für jene Patientinnen und Patienten erhoben, denen Idecabtagen vicleucel verabreicht wurde. Aufgrund dieser selektiven Erhebung ist kein Vergleich zwischen den Studienarmen möglich. Darüber hinaus gibt es keine Angaben dazu, ob die dem Zytokin-Freisetzungssyndrom zugrunde liegende Symptomatik (z. B. Fieber) in beiden Behandlungsarmen ebenfalls systematisch als UEs erfasst wurde. Somit ist nicht sichergestellt,

dass die dem Endpunkt Zytokin-Freisetzungssyndrom zugrunde liegenden Ereignisse in der Nutzenbewertung über die spezifischen UEs abgebildet werden. Dies bleibt in der vorliegenden Datensituation (nur wenige schwere oder schwerwiegende im PT Zytokin-Freisetzungssyndrom, siehe Anhang B) ohne Konsequenz.

Infusionsbedingte Reaktionen

Gemäß Studienprotokoll sollten in der Studie KarMMa-3 infusionsbedingte Reaktionen (wie z. B. Fieber, Schüttelfrost, Rötung) als potenzielle Toxizität, die durch eine Behandlung mit Idecabtagen vicleucel hervorgerufen werden kann, gesondert beobachtet und je nach Schweregrad behandelt werden. Jedoch wurden infusionsbedingte Reaktionen weder systematisch in einer präspezifizierten Operationalisierung erhoben, noch liegen vom pU post hoc durchgeführte Auswertungen für dieses spezifische UE vor. Es wird daher davon ausgegangen, dass die dem Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen zugrunde liegenden Ereignisse in der Studie KarMMa-3 in die Auswertungen zu UEs (Gesamtraten und spezifische UEs) eingehen. Dass es sich bei einzelnen spezifischen UEs um die Symptome einer Infusionsreaktion handelt, ergibt sich dabei aus der Plausibilität der Symptome sowie aus dem typischerweise frühen Auftreten zum Zeitpunkt der Infusion mit Idecabtagen vicleucel im Interventionsarm oder der 1. Infusion mit z. B. Daratumumab im Kontrollarm. Sofern sich bei diesen spezifischen UEs ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt und die in Anhang B dargestellten Häufigkeitsgrenzen überschritten werden, werden die dem Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen zugrunde liegenden Ereignisse in der Nutzenbewertung somit über die spezifischen UEs abgebildet.

Schwere neurologische Toxizität

In der Studie KarMMa-3 wurden UEs zu neurologischen Toxizitäten nach 2 präspezifizierten Operationalisierungen, neurologische Toxizität (broad) sowie neurologische Toxizität (focused), erhoben und ausgewertet. Die Operationalisierung neurologische Toxizität (broad) umfasste alle PTs in den SOC's Erkrankungen des Nervensystems und Psychiatrische Erkrankungen. Die Operationalisierung neurologische Toxizität (focused) umfasste hingegen durch den pU unter einer biologisch-pharmakologischen Plausibilitätsprüfung und unter Berücksichtigung klinischer Einschätzung ausgewählte PTs zu UEs von neurologischen Toxizitäten, die nicht genauer definiert sind. In Modul 4 B und in den Nachreichungen zu den Stellungnahmen legt der pU Auswertungen für neurologische Toxizität (CTCAE-Grad ≥ 3) vor, deren Operationalisierung unklar ist. Ungeachtet dessen wird die Operationalisierung neurologische Toxizität (broad) in der vorliegenden Datensituation als zu weitgreifend und somit unspezifisch eingeschätzt. Die Operationalisierung neurologische Toxizität (focused) ist aufgrund der fehlenden Spezifizierung der betrachteten PTs und der potenziell selektiven Betrachtung und Auswertung von Ereignissen für die Darstellung von schweren neurologischen Störungen nicht geeignet. Für den Endpunkt schwere neurologische Toxizität

wird die Operationalisierung über Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs, [CTCAE-Grad ≥ 3]) für die Bewertung betrachtet.

Schwere Infektionen

Der pU legt im Dossier Auswertungen zu Infektionen vor, die in der Studie KarMMa-3 als UE von besonderem Interesse präspezifiziert und als PTs aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, bakterielle infektiöse Erkrankungen (Term für die Gruppe hoher Ebene [HLGT]), Infektionserkrankungen durch Pilze (HLGT), Infektionserkrankungen durch Viren (HLGT) und Infektionen – Erreger nicht spezifiziert (HLGT) operationalisiert waren. Es bleibt unklar, ob alle oder nur ausgewählte PTs aus der SOC oder den einzelnen HLGTs berücksichtigt wurden. Für den Endpunkt schwere Infektionen wird daher die Operationalisierung über Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) für die Nutzenbewertung herangezogen.

Sekundäre Malignome

In der Studie KarMMa-3 wurden sekundäre Malignome anhand der 2 präspezifizierten Operationalisierungen sekundäre Primärmalignitäten bzw. neue Malignitäten erhoben, von denen der pU nur Auswertungen für die Operationalisierung neue Malignitäten vorlegt. Sekundäre Primärmalignitäten waren operationalisiert als hämatologische maligne Tumoren (Sub-standardisierte-medizinisches-Wörterbuch-für-Aktivitäten-im-Rahmen-der-Arzneimittelzulassung(MedDRA)-Abfragen [Sub-SMQs]) und nichthämatologische maligne Tumoren (Sub-SMQ) sowie ad hoc festgelegte PTs mit klinischer Einschätzung. Im Gegenzug dazu waren neue Malignitäten operationalisiert als hämatologische maligne Tumoren (Sub-SMQ [narrow]), nichthämatologische maligne Tumoren (Sub-SMQ [narrow]), hämatologische Tumoren nicht spezifizierter Malignität (Sub-SMQ [narrow]), nichthämatologische Tumoren nicht spezifizierter Malignität (Sub-SMQ [narrow]) und myelodysplastisches Syndrom (ad hoc PT). Ausgeschlossen wurden die PTs Plasmazellleukämie, Plasmazellmyelom in Remission, Plasmazellleukämie in Remission, Plasmazellmyelom, Plasmazellmyelom Rezidiv, Plasmazellmyelom refraktär und Plasmazytom. Diese Operationalisierung ist adäquat um sekundäre Malignome zu erfassen, daher werden die vom pU vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt neue Malignitäten herangezogen. Es ist anzumerken, dass die bisherige Beobachtungsdauer in der Studie KarMMa-3 ggf. nicht ausreichend ist, um sekundäre Malignome vollständig abzubilden.

2.2.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 6 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte für Fragestellung 1.

Tabelle 6: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2–3 Vortherapien)

Studie	Studienebene	Endpunkte												
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20)	SUEs ^a	Schwere UEs ^{a, b}	Abbruch wegen UEs	Zytokin-Freisetzungssyndrom	Schwere neurologische Toxizität ^{c, d}	Infusionsbedingte Reaktionen	Schwere Infektionen ^{c, e}	Sekundäre Malignome ^{c, f}	Weitere spezifische UEs ^{b, c, g}
KarMMa-3	N	N	– ^h	– ^h	– ^h	N	N	– ⁱ	– ⁱ	H ^j	– ⁱ	H ^j	H ^j	H ^j

a. basierend auf Auswertungen der aufgetretenen Ereignisse bis 6 Monate nach Randomisierung
b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
c. basierend auf Auswertungen von jeglichen aufgetretenen Ereignissen innerhalb der ersten 6 Monate nach der Infusion von Idecabtagen vicleucel bzw. der 1. Dosis im Kontrollarm sowie der im Zeitraum von Monat 7 bis 28 Tage nach Progress aufgetretenen schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs und UEs von besonderem Interesse. Darüber hinaus gingen schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs und UEs von besonderem Interesse, die während der Nachbeobachtung auftraten und durch den Prüfarzt oder die Prüfarztin auf die Studienmedikation zurückgeführt wurden, sowie jegliche UEs, die im Kontrollarm innerhalb von 3 Monaten nach Therapiewechsel auftraten, in die Auswertungen ein.
d. operationalisiert als Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
e. operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
f. operationalisiert als hämatologische maligne Tumoren (Sub-SMQ [narrow]), nichthämatologische maligne Tumoren (Sub-SMQ [narrow]), hämatologische Tumoren nicht spezifizierter Malignität (Sub-SMQ [narrow]), nichthämatologische Tumoren nicht spezifizierter Malignität (Sub-SMQ [narrow]) und myelodysplastisches Syndrom (Ad Hoc PT). Ausgeschlossen waren folgende PTs: Plasmazellleukämie, Plasmazellmyelom in Remission, Plasmazellleukämie in Remission, Plasmazellmyelom, Plasmazellmyelom Rezidiv, Plasmazellmyelom refraktär und Plasmazytom.
g. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs), Neutropenie (PT, schwere UEs), Hypophosphatämie (PT, schwere UEs) und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwere UEs)
h. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.2
i. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.2.1
j. zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.3

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; DVd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EPd: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; H: hoch; IRd: Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; Kd: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtüberleben, SUEs und schwere UEs als niedrig eingestuft.

Für die Endpunkte Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY-20), Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY-20) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.1.2).

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schwerer neurologischer Toxizität, schweren Infektionen, sekundären Malignomen und weiteren spezifischen UEs wird aufgrund der potenziell in den Auswertungen eingehenden selektiv erhobenen Ereignisse als hoch eingestuft (für Details siehe Abschnitt 2.1.3). Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs, Zytokin-Freisetzungssyndrom und infusionsbedingte Reaktionen liegen keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt 2.2.2.1).

2.2.2.3 Ergebnisse

Tabelle 7 und Tabelle 8 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Idecabtagen vicleucel mit einer patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DVd, DPd, IPd, Kd oder EPd bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 2 bis 3 vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien sind unter A.1 in Anhang A dargestellt. Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs finden sich unter B.1 in Anhang B. Angaben zu Abbrüchen wegen UEs legt der pU für die für Fragestellung 1 relevante Teilpopulation nicht vor. Die Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Zensierung zu 6 Monate oder bei Progress, je nachdem was später eintritt) werden unter C.1 in Anhang C und die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven unter D.1 in Anhang D ergänzend dargestellt.

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2–3 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Idecabtagen vicleucel		Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd		Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
KarMMa-3					
Mortalität					
Gesamtüberleben	173	41,4 [38,7; n. b.] 67 (39)	88	n. e. [26,9; n. b.] 36 (41)	1,07 [0,71; 1,63]; 0,630
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20)			keine geeigneten Daten ^c		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)			keine geeigneten Daten ^c		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20			keine geeigneten Daten ^c		
Nebenwirkungen ^d					
Zytokin- Freisetzungssyndrom			keine geeigneten Daten ^e		
schwere neurologische Toxizität ^f	170	n. e. 16 (9)	85	n. e. 9 (11)	0,87 [0,38; 1,98]; 0,740 ^g
infusionsbedingte Reaktionen			Endpunkt nicht erhoben		
schwere Infektionen ^h	170	n. e. 39 (23)	85	n. e. 22 (26)	0,94 [0,56; 1,59]; 0,815 ^g
sekundäre Malignome ⁱ	170	n. e. 10 (6)	85	n. e. 7 (8)	0,70 [0,27; 1,83]; 0,459 ^j
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs)	170	n. e. 10 (6)	85	n. e. [40,1; n. b.] 12 (14)	0,40 [0,17; 0,93]; 0,028 ^g

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2–3 Vortherapien) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Idecabtagen vicleucel		Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd		Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
Neutropenie (PT, schwere UEs)	170	1,8 [1,6; 2,0]; 136 (80)	85	5,6 [4,2; 7,6] 65 (76)	1,52 [1,12; 2,06]; 0,007 ^g
Hypophosphatämie (PT, schwere UEs)	170	n. e. 34 (20)	85	n. e. 6 (7)	3,36 [1,41; 8,04]; 0,004 ^g
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwere UEs)	170	n. e. 13 (8)	85	n. e. 16 (19)	0,38 [0,18; 0,79]; 0,007 ^g
a. Kaplan-Meier-Schätzung (OS) b. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell und Log-Rank-Test, stratifiziert nach Alter, Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien und zytogenetischen Anomalien mit hohem Risiko. c. zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.2 d. basierend auf Auswertungen von jeglichen aufgetretenen Ereignissen innerhalb der ersten 6 Monate nach der Infusion von Idecabtagen vicleucel bzw. der 1. Dosis im Kontrollarm sowie der im Zeitraum von Monat 7 bis 28 Tage nach Progress aufgetretenen schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs und UEs von besonderem Interesse. Darüber hinaus gingen schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs und UEs von besonderem Interesse, die während der Nachbeobachtung auftraten und durch den Prüfarzt oder die Prüfarztin auf die Studienmedikation zurückgeführt wurden, sowie jegliche UEs, die im Kontrollarm innerhalb von 3 Monaten nach Therapiewechsel auftraten, in die Auswertungen ein. e. keine geeigneten Daten; zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.2.1 f. operationalisiert als Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) g. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell und Log-Rank-Test, stratifiziert nach Alter und zytogenetischen Anomalien mit hohem Risiko. h. operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) i. operationalisiert als Hämatologische maligne Tumoren (Sub-SMQ [narrow]), Nichthämatologische maligne Tumoren (Sub-SMQ [narrow]), Hämatologische Tumoren nicht spezifizierter Malignität (Sub-SMQ [narrow]), Nichthämatologische Tumoren nicht spezifizierter Malignität (Sub-SMQ [narrow]) und Myelodysplastisches Syndrom (Ad Hoc PT). Ausgeschlossen waren folgende PTs: Plasmazellleukämie, Plasmazellmyelom in Remission, Plasmazellleukämie in Remission, Plasmazellmyelom, Plasmazellmyelom Rezidiv, Plasmazellmyelom refraktär und Plasmazytom. j. Effekt, KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; beides unstratifiziert					

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2–3 Vortherapien) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Idecabtagen vicleucel		Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd		Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; DVd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EPd: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; HR: Hazard Ratio; IRd: Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; k. A.: keine Angabe; Kd: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Tabelle 8: Ergebnisse (Gesamtraten Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2–3 Vortherapien)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Idecabtagen vicleucel		Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd		Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
KarMMa-3					
Nebenwirkungen ^b					
UEs (ergänzend dargestellt)	170	170 (100)	85	84 (99)	–
SUEs	170	76 (45)	85	33 (39)	1,15 [0,84; 1,58]; 0,407
schwere UEs ^c	170	158 (93)	85	71 (84)	1,11 [1,00; 1,23]; 0,020
Abbruch wegen UEs				k. A.	
a. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [13])					
b. basierend auf Auswertungen der aufgetretenen Ereignisse bis 6 Monate nach der Randomisierung					
c. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; DVd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; EPd: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; IRd: Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; k. A.: keine Angabe; Kd: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Aufgrund der Unsicherheit bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.1.1) sowie wegen des zum Teil hohen Verzerrungspotenzials können auf Basis der verfügbaren Informationen für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Idecabtagen vicleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie DVd, DPd, IPd, Kd oder EPd, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität***Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20),******Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)***

Für die Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20) und den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.2). Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Idecabtagen vicleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DVd, DPd, IPd, Kd oder EPd, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.2). Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Idecabtagen vicleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DVd, DPd, IPd, Kd oder EPd, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen***SUEs***

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Idecabtagen vicleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DVd, DPd, IPd, Kd oder EPd, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Idecabtagen vicleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl DVd, DPd, IPd, Kd oder EPd. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Idecabtagen vicleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DVd, DPd, IPd, Kd oder EPd.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.2.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Idecabtagen vicleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DVd, DPd, IPd, Kd oder EPd, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Zytokin-Freisetzungssyndrom und infusionsbedingte Reaktionen

Für die Endpunkte Zytokin-Freisetzungssyndrom und infusionsbedingte Reaktionen, liegen jeweils keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Idecabtagen vicleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DVd, DPd, IPd, Kd oder EPd, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere neurologische Toxizität (CTCAE-Grad ≥ 3), schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3) und sekundäre Malignome (UEs)

Für die Endpunkte schwere neurologische Toxizität (CTCAE-Grad ≥ 3), schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3) und sekundäre Malignome (UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Idecabtagen vicleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DVd, DPd, IPd, Kd oder EPd, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Idecabtagen vicleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl DVd, DPd, IPd, Kd oder EPd. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor (siehe Abschnitt 2.2.2.4). Für Männer ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Idecabtagen vicleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DVd, DPd, IPd, Kd oder EPd. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Idecabtagen vicleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DVd, DPd, IPd, Kd oder EPd, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für den Endpunkt Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (schwere UEs [CTCAE Grad ≥ 3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Idecabtagen vicleucel. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Idecabtagen vicleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DVd, DPd, IPd, Kd oder EPd.

Neutropenie (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Hypophosphatämie (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für die Endpunkte Neutropenie (schwere UEs [CTCAE Grad ≥ 3]) und Hypophosphatämie (schwere UEs [CTCAE Grad ≥ 3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum

Nachteil von Idecabtagen vicleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl DVd, DPd, IPd, Kd oder EPd. Es ergibt sich für diese Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Idecabtagen vicleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DVd, DPd, IPd, Kd oder EPd.

2.2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Effektmodifikatoren als relevant erachtet:

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich / männlich)
- R-ISS (I oder II / III)

Zu den Endpunkten Gesamtüberleben sowie für die nachgereichten Auswertungen der Endpunkte SUEs und schwere UEs (bis 6 Monate nach Randomisierung) legt der pU keine Subgruppenanalysen für die für Fragestellung 1 relevante Teilpopulation vor. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, bleibt in der vorliegenden Datensituation jedoch ohne Konsequenz.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ($p\text{-Wert} < 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt. Zu den Subgruppenergebnissen liegen keine Kaplan-Meier-Kurven vor.

Tabelle 9: Subgruppen (Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2–3 Vorthapien)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Idecabtagen vicleucel		Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd		Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
KarMMa-3						
Nebenwirkungen^d						
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs)						
Geschlecht						
männlich	107	n. e. 5 (5)	49	n. e. [40,1; n. b.] 11 (22)	0,21 [0,07; 0,60]	0,001
weiblich	63	n. e. 5 (8)	36	n. e. 1 (3)	2,82 [0,33; 24,15]	0,323
Gesamt					Interaktion:	0,033 ^e
a. Kaplan-Meier-Schätzung b. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, unstratifiziert c. p-Wert: Log-Rank-Test, unstratifiziert d. basierend auf Auswertungen von jeglichen aufgetretenen Ereignissen innerhalb der ersten 6 Monate nach der Infusion von Idecabtagen vicleucel bzw. der 1. Dosis im Kontrollarm sowie der im Zeitraum von Monat 7 bis 28 Tage nach Progress aufgetretenen schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs und UEs von besonderem Interesse. Darüber hinaus gingen schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs und UEs von besonderem Interesse, die während der Nachbeobachtung auftraten und durch den Prüfarzt oder die Prüfarztin auf die Studienmedikation zurückgeführt wurden, sowie jegliche UEs, die im Kontrollarm innerhalb von 3 Monaten nach Therapiewechsel auftraten, in den Auswertungen ein. e. Cox-Proportional-Hazards-Modell, unstratifiziert, mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion Behandlung x Subgruppe CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; DVd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; EPd: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; HR: Hazard Ratio; IRd: Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; Kd: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis						

Nebenwirkungen

Spezifische UEs

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Männer zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Idecabtagen vicleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DVd, DPd, IPd, Kd oder EPd. Für Männer ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Idecabtagen vicleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DVd, DPd, IPd, Kd oder EPd. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Idecabtagen vicleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DVd, DPd, IPd, Kd oder EPd, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [14].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.2.2.3 in Abschnitt 2.2.2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2–3 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	41,4 vs. n. e. Monate HR: 1,07 [0,71; 1,63]; p = 0,630	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20)	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	45 % vs. 39 % RR: 1,15 [0,84; 1,58] RR: 0,87 [0,63; 1,19] ^d ; p = 0,407	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	93 % vs. 84 % RR: 1,11 [1,00; 1,23] RR: 0,90 [0,81; 1,00] ^d ; p = 0,020 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 höherer Schaden ^e , Ausmaß: gering ^f
Abbruch wegen UEs	k. A.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2–3 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Zytokin-Freisetzungssyndrom	keine geeigneten Daten ^g	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere neurologische Toxizität	n. e. vs. n. e. HR: 0,87 [0,38; 1,98]; p = 0,740	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
infusionsbedingte Reaktionen	Endpunkt nicht erhoben	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere Infektionen	n. e. vs. n. e. HR: 0,94 [0,56; 1,59]; p = 0,815	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
sekundäre Malignome	n. e. vs. n. e. HR: 0,70 [0,27; 1,83]; p = 0,459	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs)		
Geschlecht		
männlich	n. e. vs. n. e. HR: 0,21 [0,07; 0,60]; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
weiblich	n. e. vs. n. e. HR: 2,82 [0,33; 24,15]; p = 0,323	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Neutropenie (schwere UEs)	1,8 vs. 5,6 Monate HR: 1,52 [1,12; 2,06] HR: 0,66 [0,49; 0,89] ^d ; p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2–3 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Hypophosphatämie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 3,36 [1,41; 8,04] HR: 0,30 [0,12; 0,71] ^d ; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,38 [0,18; 0,79]; p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. Es liegen keine geeigneten Daten für diesen Endpunkt vor; zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.2. d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens e. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist das Ergebnis des statistischen Tests maßgeblich. f. Diskrepanz zwischen KI und p-Wert vermutlich durch Rundung; das Ausmaß wird als gering eingestuft. g. Es liegen keine geeigneten Daten für diesen Endpunkt vor, zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.2.1. DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; DVd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EPd: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; HR: Hazard Ratio; IRd: Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; k. A.: keine Angabe; Kd: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

2.2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 11 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 11: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Idecabtagen vicleucel im Vergleich zu patientenindividueller Therapie (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2–3 Vorthérapien)

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
–	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUE): ▫ Geschlecht (Männer): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (schweres UE): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ schwere UEs: Anhaltspunkt auf einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Neutropenie (schweres UE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Hypophosphatämie (schweres UE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie die Endpunkte Abbruch wegen UEs, Zytokin-Freisetzungssyndrom und infusionsbedingte Reaktionen liegen keine geeigneten Daten vor.	
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich für Idecabtagen vicleucel gegenüber einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IPd, Kd oder EPd sowohl positive als auch negative Effekte jeweils mit der Aussagesicherheit Anhaltspunkt und unterschiedlichem Ausmaß in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen. Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.

Insgesamt wird die Verteilung der positiven und negativen Effekte als ausgeglichen angesehen. Zusammenfassend ist daher für Patientinnen und Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom, die 2 bis 3 vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, ein Zusatznutzen von Idecabtagen vicleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.3 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Vorthérapien

2.3.1 Studiencharakteristika

Eine ausführliche Beschreibung der Studie KarMMa-3 findet sich in der Dossierbewertung A24-35 [1]. Im Folgenden werden die Charakteristika der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Vorthérapien beschrieben.

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum aktuellsten Datenschnitt vom 28.04.2023 betrachtet.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 12 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation der Studie KarMMa-3.

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Idecabtagen vicleucel N ^a = 81	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N ^a = 44
KarMMa-3		
Alter [Jahre]		
MW (SD)	61 (8)	62 (10)
Altersgruppe, n (%)		
< 65 Jahre	46 (57)	26 (59)
≥ 65 Jahre	35 (43)	18 (41)
Geschlecht [w / m], %	40 / 60	36 / 64
Abstammung, n (%)		
asiatisch	2 (2)	2 (5)
schwarz oder afroamerikanisch	6 (7)	8 (18)
weiß	48 (59)	24 (55)
nicht berichtet	25 (31)	9 (20)
andere	0 (0)	1 (2)
ECOG PS, n (%)		
0	36 (44)	21 (48)
1	44 (54)	23 (52)
≥ 2	1 (1) ^b	0 (0)
Zeit seit Erstdiagnose [Jahre]		
MW (SD)	5,4 (2,9)	6,6 (3,8)
Median [Q1; Q3]	4,9 [3,4; 7,1]	6,1 [4,1; 8,3]
revidiertes ISS-Stadium, n (%)		
Stadium I	15 (19)	10 (23)
Stadium II	50 (62)	26 (59)
Stadium III	11 (14)	3 (7)
unbekannt oder nicht berichtet	5 (6)	5 (11)

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Idecabtagen vicleucel N ^a = 81	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N ^a = 44
zytogenetische Risikogruppe, n (%)		
hohes Risiko	33 (41)	15 (34)
del(17p)	21 (26)	8 (18)
t(4;14)	11 (14)	4 (9)
t(14;16)	2 (2)	1 (2)
kein hohes Risiko	39 (48)	20 (45)
unbekannt oder nicht berichtet	9 (11)	9 (20)
vorausgegangene Radiotherapie für multiples Myelom, n (%)	28 (35)	23 (52)
vorausgegangene Chirurgie für Multiples Myelom, n (%)	5 (6)	4 (9)
vorausgegangene autologe Stammzellentransplantation, n (%)	67 (83)	38 (86)
1 Transplantation	47 (58)	21 (48)
> 1 Transplantation	20 (25)	17 (39)
Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien, n (%)		
2	0 (0)	0 (0)
3	0 (0)	0 (0)
4	81 (100)	44 (100)
Refraktäritätsstatus, n (%)		
IMiD	76 (94)	42 (95)
Lenalidomid	63 (78)	35 (80)
Pomalidomid	52 (64)	30 (68)
Thalidomid	2 (2)	2 (5)
Proteasominhibitor	76 (94)	36 (82)
Bortezomib	48 (59)	23 (52)
Carfilzomib	51 (63)	20 (45)
Ixazomib/Ixazomibcitrat	16 (20)	10 (23)
Anti-CD38-Antikörper	79 (98)	42 (95)
Daratumumab	79 (98)	41 (93)
Isatuximab	1 (1)	1 (2)
andere	11 (14)	9 (20)
Elotuzumab	9 (11)	8 (18)
Selinexor	1 (1)	0 (0)
Panobinostat	1 (1)	1 (2)

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Idecabtagen vicleucel N ^a = 81	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N ^a = 44
doppel-refraktär (IMiD und PI), n (%)	72 (89)	36 (82)
dreifach-refraktär (IMiD, PI, Anti-CD38-Antikörper), n (%)	71 (88)	35 (80)
penta-refraktär, n (%)	12 (15)	4 (9)
Knochenläsionen, n (%)		
ja	63 (78)	37 (84)
nein	17 (21)	7 (16)
unbekannt oder nicht berichtet	1 (1)	0 (0)
Myelom-Typ, n (%)		
jeglicher Typ	71 (88)	34 (77)
IgA	15 (19)	4 (9)
IgD	0 (0)	0 (0)
IgE	0 (0)	0 (0)
IgG	55 (68)	30 (68)
IgM	1 (1)	0 (0)
nicht nachgewiesen	10 (12)	9 (20)
fehlend / unbekannt	0 (0)	1 (2)
Leichtketten-Erkrankung, n (%)	10 (12)	9 (20)
Therapieabbruch, n (%)	0 (0) ^c	40 (91 ^b) ^d
Studienabbruch, n (%) ^e	47 (58)	18 (41)
a. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b. eigene Berechnung c. 10 (12%) der randomisierten Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten eine Leukapherese aber keine Infusion mit Idecabtagen vicleucel. Der häufigste Grund hierfür waren Todesfälle (9 Patientinnen und Patienten). Darüber hinaus erhielten 2 (2 %) keine Leukapherese, sodass insgesamt 12 (15 %) im Interventionsarm keine Infusion mit Idecabtagen vicleucel erhielten. d. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Kontrollarm waren: Krankheitsprogression (77 %) und Todesfälle (7 %). Darüber hinaus haben 3 (7 %) Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen. e. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Todesfälle (46 % vs. 30 %) und Rückzug der Einverständniserklärung (11 % vs. 11 %).		

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Idecabtagen vicleucel N ^a = 81	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N ^a = 44
CD: Cluster of Differentiation; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; DVd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performances Status; EPd: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; IgA: Immunglobulin A; IgD: Immunglobulin D; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; IMiD: immunmodulierende Wirkstoffe; IRd: Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; ISS: International Staging System; Kd: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PI: Proteasom-Inhibitor; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika zwischen den beiden Behandlungsarmen sind weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel ca. 61 Jahre alt und überwiegend weiß (58 %). In beiden Studienarmen war der Männeranteil (etwa 62 %) höher als der Frauenanteil (etwa 38 %). Der überwiegende Anteil (ca. 80 %) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten war dem R-ISS-Stadium I oder II zuzuordnen und alle hatten 4 vorausgegangene Myelom-Therapien.

Im Interventionsarm erhielten 12 % der randomisierten Patientinnen und Patienten trotz einer Leukapherese keine Infusion mit Idecabtagen vicleucel. Der häufigste Grund hierfür waren Todesfälle (11 %). Im Kontrollarm trat ein Therapieabbruch bei etwa 91 % der Patientinnen und Patienten auf. Die häufigsten Gründe waren eine Krankheitsprogression oder Rückzug der Einverständniserklärung (77 % bzw. 7 %). Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch war im Interventionsarm höher als im Kontrollarm (58 % vs. 41 %). Der häufigste Grund für den Studienabbruch war in beiden Armen Todesfälle (46 % vs. 30 %) und Rückzug der Einverständniserklärung (je 11 %).

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 13 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte bzw. Endpunktkategorien.

Tabelle 13: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vorthapien)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	Idecabtagen vicleucel N ^a = 81	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N ^a = 44
KarMMa-3		
Behandlungsdauer	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^b		
Median [Q1; Q3]	21,0 [10,2; 28,4]	18,4 [11,0; 27,5]
Mittelwert (SD)	19,6 (11,4)	20,0 (12,2)
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, EQ-5D VAS	keine geeigneten Daten ^c	
Nebenwirkungen ^d	k. A.	k. A.
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten b. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie die Beobachtungsdauer berechnet wurde. c. zur Erklärung siehe unter Abschnitt 2.1.2 d. Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs werden die vom pU nachgereichten Auswertungen zu Ereignissen bis 6 Monate nach Randomisierung für die Nutzenbewertung betrachtet. Für die spezifischen UEs werden die nachgereichten Auswertungen nach Modul 4 B betrachtet (siehe dazu auch Abschnitt 2.1.3). DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; DVd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EPd: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; IRd: Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; k. A.: keine Angabe; Kd: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

Es liegen für die für Fragestellung 2 relevante Teilpopulation der Studie KarMMa-3 keine Angaben zu den Behandlungsdauern vor. Dabei ist zu beachten, dass die Behandlung mit Idecabtagen vicleucel im Interventionsarm aus einer einmaligen Infusion besteht. Im Gegensatz dazu werden alle im Kontrollarm angebotenen Therapieoptionen bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder dem Rückzug der Einverständniserklärung verabreicht. In den Studienunterlagen liegen für die Gesamtpopulation Angaben zu den Behandlungsdauern der einzelnen Therapieoptionen im Kontrollarm zum früheren Datenschnitt vom 18.04.2022 vor. Gemäß diesen Angaben betrug die kürzeste mediane Behandlungsdauer 2,8 Monaten für die Therapieoption DVd und die längste mediane Behandlungsdauer 5,8 Monaten für die Therapieoptionen DPd und Kd (siehe dazu Angaben zum Studienverlauf im Anhang E).

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben ist zwischen den Studienarmen vergleichbar.

Folgetherapien

Tabelle 14 zeigt für Fragestellung 2, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 14: Angaben zu gegen das multiple Myelom gerichtete Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
Wirkstoffklasse		
Wirkstoff		
	Idecabtagen vicleucel N = 81	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N = 44
KarMMa-3 (Datenschnitt April 2023)		
Gesamt	44 (54,3)	33 (75,0)
antineoplastische und immunmodulierende Wirkstoffe	44 (100 ^a)	33 (100 ^a)
Cyclophosphamid	13 (29,5 ^a)	15 (45,5 ^a)
Carfilzomib	9 (20,5 ^a)	16 (48,5 ^a)
Pomalidomid	13 (29,5 ^a)	7 (21,2 ^a)
Idecabtagen vicleucel	0 (0)	19 (57,6 ^a)
Bortezomib	13 (29,5 ^a)	5 (15,2 ^a)
Selinexor	10 (22,7 ^a)	5 (15,2 ^a)
Etoposid	5 (11,4 ^a)	8 (24,2 ^a)
Belantamab-Mafodotin	7 (15,9 ^a)	5 (15,2 ^a)
Cisplatin	4 (9,1 ^a)	6 (18,2 ^a)
Doxorubicin	5 (11,4 ^a)	5 (15,2 ^a)
Daratumumab	7 (15,9 ^a)	2 (6,1 ^a)
Teclistamab	8 (18,2 ^a)	1 (3,0 ^a)
Elranatamab	6 (13,6 ^a)	1 (3,0 ^a)
antineoplastische Prüfpräparate	5 (11,4 ^a)	2 (6,1 ^a)
Lenalidomid	2 (4,5 ^a)	3 (9,1 ^a)
Bendamustin	0 (0)	4 (12,1 ^a)
Elotuzumab	3 (6,8 ^a)	1 (3,0 ^a)
Fludarabin	1 (2,3 ^a)	2 (6,1 ^a)
Isatuximab	2 (4,5 ^a)	1 (3,0 ^a)
Melphalan	2 (4,5 ^a)	1 (3,0 ^a)

Tabelle 14: Angaben zu gegen das multiple Myelom gerichtete Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
Wirkstoffklasse		
Wirkstoff		
Thalidomid	2 (4,5 ^a)	1 (3,0 ^a)
Cevostamab	2 (4,5 ^a)	0 (0)
Cytarabin	1 (2,3 ^a)	1 (3,0 ^a)
Isatuximab IRFC	1 (2,3 ^a)	1 (3,0 ^a)
Ixazomib	0 (0)	2 (6,1 ^a)
andere antineoplastische Mittel	2 (4,5 ^a)	0 (0)
Busulfan	1 (2,3 ^a)	0 (0)
Carmustin	0 (0)	1 (3,0 ^a)
Ciclosporin	1 (2,3 ^a)	0 (0)
Dabrafenib	1 (2,3 ^a)	0 (0)
Eftozanermin alfa	1 (2,3 ^a)	0 (0)
Fludarabinphosphat	1 (2,3 ^a)	0 (0)
FOR46	1 (2,3 ^a)	0 (0)
Iberdomid	1 (2,3 ^a)	0 (0)
Melphalanflufenamid	1 (2,3 ^a)	0 (0)
Methotrexat	1 (2,3 ^a)	0 (0)
Mycophenolatmofetil	1 (2,3 ^a)	0 (0)
Nivolumab	1 (2,3 ^a)	0 (0)
Olaparib	1 (2,3 ^a)	0 (0)
Talquetamab	1 (2,3 ^a)	0 (0)
Thiotepa	1 (2,3 ^a)	0 (0)
Tiragolumab	1 (2,3 ^a)	0 (0)
Trametinib	1 (2,3 ^a)	0 (0)
Venetoclax	1 (2,3 ^a)	0 (0)
systemische Hormonpräparate, ohne Geschlechtshormone und Insulin	37 (84,1 ^a)	29 (87,9 ^a)
Dexamethason	35 (79,5 ^a)	28 (84,8 ^a)
Methylprednisolon	1 (2,3 ^a)	2 (6,1 ^a)
Prednison	2 (4,5 ^a)	1 (3,0 ^a)
weitere Therapien		
Stammzellen, NOS	3 (6,8 ^a)	0 (0)
Denosumab	1 (2,3 ^a)	0 (0)
autologe Stammzellen, NOS	0 (0)	1 (3,0 ^a)

Tabelle 14: Angaben zu gegen das multiple Myelom gerichtete Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)
Wirkstoffklasse	
Wirkstoff	
a. eigene Berechnung bezogen auf den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie	
DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; DVd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; EPd: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; IRd: Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; Kd: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NOS: not otherwise specified (nicht näher spezifiziert); RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

Zum aktuellsten Datenschnitt vom 28.04.2023 haben 54,3 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 75,0 % im Kontrollarm mindestens 1 gegen das multiple Myelom gerichtete Folgetherapie erhalten. Die verabreichten Therapien spiegeln die Vielfalt der Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet wider. Auffällig ist der hohe Anteil der Patientinnen und Patienten (57,6 %) im Kontrollarm, die mit Idecabtagen vicleucel als Folgetherapie behandelt wurden. Die Möglichkeit, Idecabtagen vicleucel in der Folgetherapie zu erhalten, entspricht dem deutschen Versorgungskontext, da Idecabtagen vicleucel bereits für Patientinnen und Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 3 vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, zugelassen war. Jedoch lagen für die Wirksamkeit von Idecabtagen vicleucel in diesen späten Therapielinien bis zur Durchführung der Studie KarMMA-3 keine direkt vergleichenden Daten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, sodass nicht abschließend beurteilt werden kann, inwiefern der Wechsel auf Idecabtagen vicleucel anderen Therapieoptionen in der Indikation Vorteile bietet und somit angezeigt war.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KarMMA-3 als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 4).

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind für Fragestellung 2 in Abschnitt 2.3.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben des pU zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext können Abschnitt 2.2.1 entnommen werden.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik, erhoben anhand von EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ MY20
 - Gesundheitszustand, erhoben anhand von EQ-5D VAS
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Zytokin-Freisetzungssyndrom
 - schwere neurologische Toxizität
 - infusionsbedingte Reaktionen
 - schwere Infektionen
 - sekundäre Malignome
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 15 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie für Fragestellung 2 jeweils Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 15: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien)

Studie	Endpunkte													
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Zytokin-Freisetzungssyndrom	Schwere neurologische Toxizität ^b	Infusionsbedingte Reaktionen	Schwere Infektionen ^c	Sekundäre Malignome ^d	Weitere spezifische UEs ^a	
KarMMa-3	ja	nein ^e	nein ^e	nein ^e	ja	ja	nein ^f	nein ^f	ja	nein ^g	ja	ja	nein ^h	
a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.														
b. operationalisiert als Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])														
c. operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])														
d. operationalisiert als hämatologische maligne Tumoren (Sub-SMQ [narrow]), nichthämatologische maligne Tumoren (Sub-SMQ [narrow]), hämatologische Tumoren nicht spezifizierter Malignität (Sub-SMQ [narrow]), nichthämatologische Tumoren nicht spezifizierter Malignität (Sub-SMQ [narrow]) und myelodysplastisches Syndrom (Ad Hoc PT). Ausgeschlossen waren folgende PTs: Plasmazellleukämie, Plasmazellmyelom in Remission, Plasmazellleukämie in Remission, Plasmazellmyelom, Plasmazellmyelom Rezidiv, Plasmazellmyelom refraktär und Plasmazytom.														
e. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.2														
f. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Textabschnitt														
g. Endpunkt nicht erhoben														
h. Für Fragestellung 2 wurden keine weiteren spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert.														
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; DVd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EPd: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; IRd: Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; Kd: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala														

Die Anmerkungen zu Endpunkten sind identisch zu denen in Fragestellung 1 (siehe Abschnitt 2.2.2.1).

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 16 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte für Fragestellung 2.

Tabelle 16: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien)

Studie	Studienebene	Endpunkte												
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20)	SUEs ^a	Schwere UEs ^{a, b}	Abbruch wegen UEs	Zytokin-Freisetzungssyndrom	Schwere neurologische Toxizität ^{c, d}	Infusionsbedingte Reaktionen	Schwere Infektionen ^{c, e}	Sekundäre Malignome ^{c, f}	Weitere spezifische UEs
KarMMa-3	N	N	– ^g	– ^g	– ^g	N	N	– ^h	– ^h	H ⁱ	– ^h	H ⁱ	H ⁱ	–

a. basierend auf Auswertungen der aufgetretenen Ereignisse bis 6 Monate nach der Randomisierung
b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
c. basierend auf Auswertungen von jeglichen aufgetretenen Ereignissen innerhalb der ersten 6 Monate nach der Infusion von Idecabtagen vicleucel bzw. der 1. Dosis im Kontrollarm sowie der im Zeitraum von Monat 7 bis 28 Tage nach Progress aufgetretenen schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs und UEs von besonderem Interesse. Darüber hinaus gingen schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs und UEs von besonderem Interesse, die während der Nachbeobachtung auftraten und durch den Prüfarzt oder die Prüfarztin auf die Studienmedikation zurückgeführt wurden, sowie jegliche UEs, die im Kontrollarm innerhalb von 3 Monaten nach Therapiewechsel auftraten, in die Auswertungen ein.
d. operationalisiert als Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
e. operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
f. operationalisiert als hämatologische maligne Tumoren (SMQ [narrow]), nichthämatologische maligne Tumoren (SMQ [narrow]), hämatologische Tumoren nicht spezifizierter Malignität (SMQ [narrow]), nichthämatologische Tumoren nicht spezifizierter Malignität (SMQ [narrow]) und myelodysplastisches Syndrom (Ad Hoc PT). Ausgeschlossen waren folgende PTs: Plasmazellleukämie, Plasmazellmyelom in Remission, Plasmazellleukämie in Remission, Plasmazellmyelom, Plasmazellmyelom Rezidiv, Plasmazellmyelom refraktär und Plasmazytom.
g. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.2
h. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.2.1
i. zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.3

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; DVd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EPd: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; H: hoch; IRd: Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; Kd: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtüberleben, SUEs und schwere UEs als niedrig eingestuft.

Für die Endpunkte Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY-20), Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY-20) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.1.2).

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schwerer neurologischer Toxizität, schweren Infektionen, sekundären Malignomen und weiteren spezifischen UEs wird aufgrund der potenziell in den Auswertungen eingehenden selektiv erhobenen Ereignisse als hoch eingestuft (zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.3). Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt 2.2.2.1).

2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 17 und Tabelle 18 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Idecabtagen vicleucel mit einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DVd, DPd, IPd, Kd oder EPd bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom, die 4 vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen der Endpunkte in der eingeschlossenen Studie sind unter A.2 in Anhang A dargestellt. Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs finden sich unter B.2 in Anhang B. Angaben zu Abbrüchen wegen UEs legt der pU für die für Fragestellung 2 relevante Teilpopulation nicht vor. Die Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Zensierung zu 6 Monate oder bei Progress, je nachdem was später eintritt) werden unter C.2 in Anhang C und die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven unter D.2 in Anhang D ergänzend dargestellt.

Tabelle 17: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Idecabtagen vicleucel		Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd		Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
KarMMa-3					
Mortalität					
Gesamtüberleben	81	31,0 [14,9; n. b.] 39 (48)	44	23,4 [15,6; n. b.] 22 (50)	0,96 [0,57; 1,62]; 0,436
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20)			keine geeigneten Daten ^c		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)			keine geeigneten Daten ^c		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ C30, EORTC QLQ MY20			keine geeigneten Daten ^c		
Nebenwirkungen ^d					
Zytokin- Freisetzungssyndrom			keine geeigneten Daten ^e		
schwere neurologische Toxizität ^f	79	n. e. 5 (6)	41	n. e. 6 (15)	0,39 [0,12; 1,28]; 0,106 ^g
infusionsbedingte Reaktionen			Endpunkt nicht erhoben		
schwere Infektionen ^h	79	n. e. [20,0; n. b.] 27 (34)	41	n. e. [19,4; n. b.] 14 (34)	0,98 [0,51; 1,88]; 0,951 ^g
sekundäre Malignome ⁱ	79	n. e. 8 (10)	41	n. e. 3 (7)	1,40 [0,37; 5,27]; 0,621 ^j

Tabelle 17: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Idecabtagen vicleucel		Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd		Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
a. Kaplan-Meier-Schätzung (OS) b. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell und Log-Rank-Test, stratifiziert nach Alter, Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien und zytogenetischen Anomalien mit hohem Risiko. c. zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.2 d. basierend auf Auswertungen von jeglichen aufgetretenen Ereignissen innerhalb der ersten 6 Monate nach der Infusion von Idecabtagen vicleucel bzw. der 1. Dosis im Kontrollarm sowie der im Zeitraum von Monat 7 bis 28 Tage nach Progress aufgetretenen schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs und UEs von besonderem Interesse. Darüber hinaus gingen schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs und UEs von besonderem Interesse, die während der Nachbeobachtung auftraten und durch den Prüfarzt oder die Prüfarztin auf die Studienmedikation zurückgeführt wurden, sowie jegliche UEs, die im Kontrollarm innerhalb von 3 Monaten nach Therapiewechsel auftraten, in den Auswertungen ein. e. keine geeigneten Daten; zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.2.1 f. operationalisiert als Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) g. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell und Log-Rank-Test, stratifiziert nach Alter und zytogenetischen Anomalien mit hohem Risiko. h. operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) i. operationalisiert als hämatologische maligne Tumoren (Sub-SMQ [narrow]), nichthämatologische maligne Tumoren (Sub-SMQ [narrow]), hämatologische Tumoren nicht spezifizierter Malignität (Sub-SMQ [narrow]), nichthämatologische Tumoren nicht spezifizierter Malignität (Sub-SMQ [narrow]) und myelodysplastisches Syndrom (Ad Hoc PT). Ausgeschlossen waren folgende PTs: Plasmazellleukämie, Plasmazellmyelom in Remission, Plasmazellleukämie in Remission, Plasmazellmyelom, Plasmazellmyelom Rezidiv, Plasmazellmyelom refraktär und Plasmazytom. j. Effekt, KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; beides unstratifiziert CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; DVd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EPd: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; HR: Hazard Ratio; IRd: Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; Kd: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Tabelle 18: Ergebnisse (Gesamtraten Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Idecabtagen vicleucel		Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd		Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
KarMMa-3					
Nebenwirkungen ^b					
UEs (ergänzend dargestellt)	79	78 (99)	41	41 (100)	–
SUEs	79	28 (35)	41	17 (41)	0,85 [0,53; 1,37]; 0,613
schwere UEs ^c	79	72 (91)	41	34 (83)	1,10 [0,94; 1,28]; 0,202
Abbruch wegen UE				k. A.	
a. Eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [13])					
b. basierend auf Auswertungen der aufgetretenen Ereignisse bis 6 Monate nach der Randomisierung					
c. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; DVd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EPd: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; IRd: Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; Kd: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Aufgrund der Unsicherheit bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.1.1) sowie wegen des zum Teil hohen Verzerrungspotenzials können auf Basis der verfügbaren Informationen für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Idecabtagen vicleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DVd, DPd, IPd, Kd oder EPd, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20),

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Für die Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20) und den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.2). Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Idecabtagen vicleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DVd, DPd, IPd, Kd oder EPd, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.2). Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Idecabtagen vicleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DVd, DPd, IPd, Kd oder EPd, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Idecabtagen vicleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DVd, DPd, IPd, Kd oder EPd, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.2.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Idecabtagen vicleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DVd, DPd, IPd, Kd oder EPd, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Zytokin-Freisetzungssyndrom und infusionsbedingte Reaktionen

Für die Endpunkte Zytokin-Freisetzungssyndrom und infusionsbedingte Reaktionen liegen jeweils keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.2.1). Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Idecabtagen vicleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DVd, DPd, IPd, Kd oder EPd, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere neurologische Toxizität (CTCAE-Grad ≥ 3), schwere Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3), sekundäre Malignome (UEs)

Für die Endpunkte schwere neurologische Toxizität (CTCAE-Grad ≥ 3), schwere Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3), und sekundäre Malignome (UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Idecabtagen vicleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DVd, DPd, IPd, Kd oder EPd, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Effektmodifikatoren als relevant erachtet:

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich / männlich)
- R-ISS (I oder II / III)

Zu den Endpunkten Gesamtüberleben sowie für die nachgereichten Auswertungen der Endpunkte SUEs und schwere UEs (bis 6 Monate nach Randomisierung) legt der pU keine Subgruppenanalysen für die für Fragestellung 2 relevante Teilpopulation vor. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, bleibt in der vorliegenden Datensituation jedoch ohne Konsequenz.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [14].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	31,0 vs. 23,4 Monate HR: 0,96 [0,57; 1,62]; p = 0,436	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20)	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	35 % vs. 41 % RR: 0,85 [0,53; 1,37]; p = 0,613	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	91 % vs. 83 % RR: 1,10 [0,94; 1,28]; p = 0,202	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	k. A.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien) (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Zytokin-Freisetzungssyndrom	keine geeigneten Daten ^d	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere neurologische Toxizität	n. e, vs. n. e. HR: 0,39 [0,12; 1,28]; p = 0,106	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
infusionsbedingte Reaktionen	Endpunkt nicht erhoben	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere Infektionen	n. e, vs. n. e. HR: 0,98 [0,51; 1,88]; p = 0,951	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
sekundäre Malignome	n. e, vs. n. e. HR: 1,40 [0,37; 5,27]; p = 0,621	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. Es liegen keine geeigneten Daten für diesen Endpunkt vor; zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.2 d. Es liegen keine geeigneten Daten für diesen Endpunkt vor; zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.2.1 DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; DVd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EPd: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; HR: Hazard Ratio; IRd: Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; k. A.: keine Angabe; Kd: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; n. e.: nicht erreicht; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 20 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Idecabtagen vicleucel im Vergleich zu patientenindividueller Therapie (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien)

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
–	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
–	–
Für Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie die Endpunkte Abbruch wegen UEs, Zytokin-Freisetzungssyndrom, infusionsbedingte Reaktionen liegen keine geeigneten Daten vor.	
UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich für Idecabtagen vicleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IPd, Kd oder EPd weder positive noch negative Effekte. Daher ist für Patientinnen und Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 4 vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, ein Zusatznutzen von Idecabtagen vicleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.4 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Idecabtagen vicleucel aus der Dossierbewertung A24-35 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 21 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Idecabtagen vicleucel unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A24-35 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 21: Idecabtagen vicleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom, die 2 bis 3 Vortherapien erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator, einen Proteasom-inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper	eine patientenindividuelle Therapie ^b unter Auswahl von: ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason^{c, d} ▪ Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason^{d, e} ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 21: Idecabtagen vicleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
2	Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 4 Vortherapien erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben; Vorbehandlung umfasst einen Immunmodulator, einen Proteasom-inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper	eine patientenindividuelle Therapie^b unter Auswahl von: ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ▪ Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ▪ Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason^{c, d} ▪ Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason^{d, e} ▪ Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason ▪ Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason^f ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason^f ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin^f ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason^f ▪ Daratumumab Monotherapie^g ▪ Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason^g ▪ Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison^g unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien^{h, i}	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 21: Idecabtagen vicleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA stellt die Dauer des Ansprechens auf die Vortherapie ein Kriterium der patientenindividuellen Therapie dar. Diesbezüglich wird gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse die Nicht-Eignung einer Wiederbehandlung mit den Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen der Vortherapie als Progression der Erkrankung unter der jeweiligen Vortherapie bzw. eine Ansprechdauer nach Beendigung der jeweiligen Vortherapie von weniger als 12 Monaten definiert. Entsprechend kann für Patientinnen und Patienten mit rezidivierter Erkrankung, welche ein Ansprechen in Form eines CR, eines VGPR und eines PR von mehr als 12 Monaten nach Beendigung der Vortherapie aufweisen, auch eine Therapie unter Verwendung der in der Vortherapie eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen eine geeignete Behandlungsoption darstellen. c. nur für Patientinnen und Patienten, die auf einen CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind d. Der Einsatz der Kombination im Rahmen der patientenindividuellen Therapie ist basierend auf der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien entsprechend der angegebenen Einschränkungen darzulegen. e. nur für Patientinnen und Patienten, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen CD38-Antikörper refraktär sind f. nur für mind. doppelt-refraktäre Patientinnen und Patienten, für die eine Triplet- oder Duplett-Therapie nicht geeignet ist g. nur für mind. dreifach-refraktäre Patientinnen und Patienten, für die eine Triplet- oder Duplett-Therapie nicht geeignet ist h. Gemäß G-BA soll die Nicht-Eignung einer Triplet- bzw. Duplett-Therapie anhand von Refraktärität und Komorbidität der Patientinnen und Patienten sowie unter Berücksichtigung der Toxizität der jeweiligen Therapie begründet werden. i. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden. Eine Best supportive Care wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet. CD: Cluster of Differentiation; CR: komplettes Ansprechen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PR: partielles Ansprechen; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Idecabtagen vicleucel (multiples Myelom, ≥ 2 Vortherapien); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 01.07.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-35>.
2. Bristol-Myers Squibb. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1816: Idecabtagen vicleucel (multiples Myelom, ≥ 2 Vortherapien); Nutzenbewertung gemäß 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1068/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Bristol-Myers Squibb. Idecabtagen vicleucel (Abecma); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. [Zugriff: 08.08.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1068/#dossier>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Idecabtagen vicleucel (D-1057); mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V; stenografisches Wortprotokoll [online]. 2024 [Zugriff: 14.08.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1068/#stellungnahmen>.
5. Bristol-Myers Squibb. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of bb2121 Versus Standard Regimens in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (KarMMa-3); study BB2121-MM-003; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.
6. Bristol-Myers Squibb. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of bb2121 Versus Standard Regimens in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (KarMMa-3); study BB2121-MM-003; Addendum Overall Survival Report [unveröffentlicht]. 2023.
7. Bristol-Myers Squibb. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of bb2121 Versus Standard Regimens in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (KarMMa-3); study BB2121-MM-003; Overall Survival Report [unveröffentlicht]. 2023.
8. Celgene. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open Label Study to Compare the Efficacy and Safety of BB2121 Versus Standard Regimens in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (KarMMa-3) [online]. [Zugriff: 22.03.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001023-38.

9. Celgene. Efficacy and Safety Study of bb2121 Versus Standard Regimens in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (KarMMa-3) [online]. 2022 [Zugriff: 22.03.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03651128>.
10. Delforge M, Patel K, Eliason L et al. Health-related quality of life in patients with triple-class exposed relapsed and refractory multiple myeloma treated with idecabtagene vicleucel or standard regimens; patient-reported outcomes from the phase 3, randomised, open-label KarMMa-3 clinical trial. *Lancet Haematol* 2024; 11(3): e216-e227.
[https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(24\)00005-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(24)00005-X).
11. Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B et al. Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2023; 388(11): 1002-1014.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213614>.
12. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom; Langversion 1.0; AWMF-Registernummer: 018/035OL [online]. 2022 [Zugriff: 08.08.2024]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/multiples-myelom/>.
13. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
[https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Anhang A Kaplan-Meier-Kurven

A.1 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2 bis 3 Vorthherapien

A.1.1 Mortalität

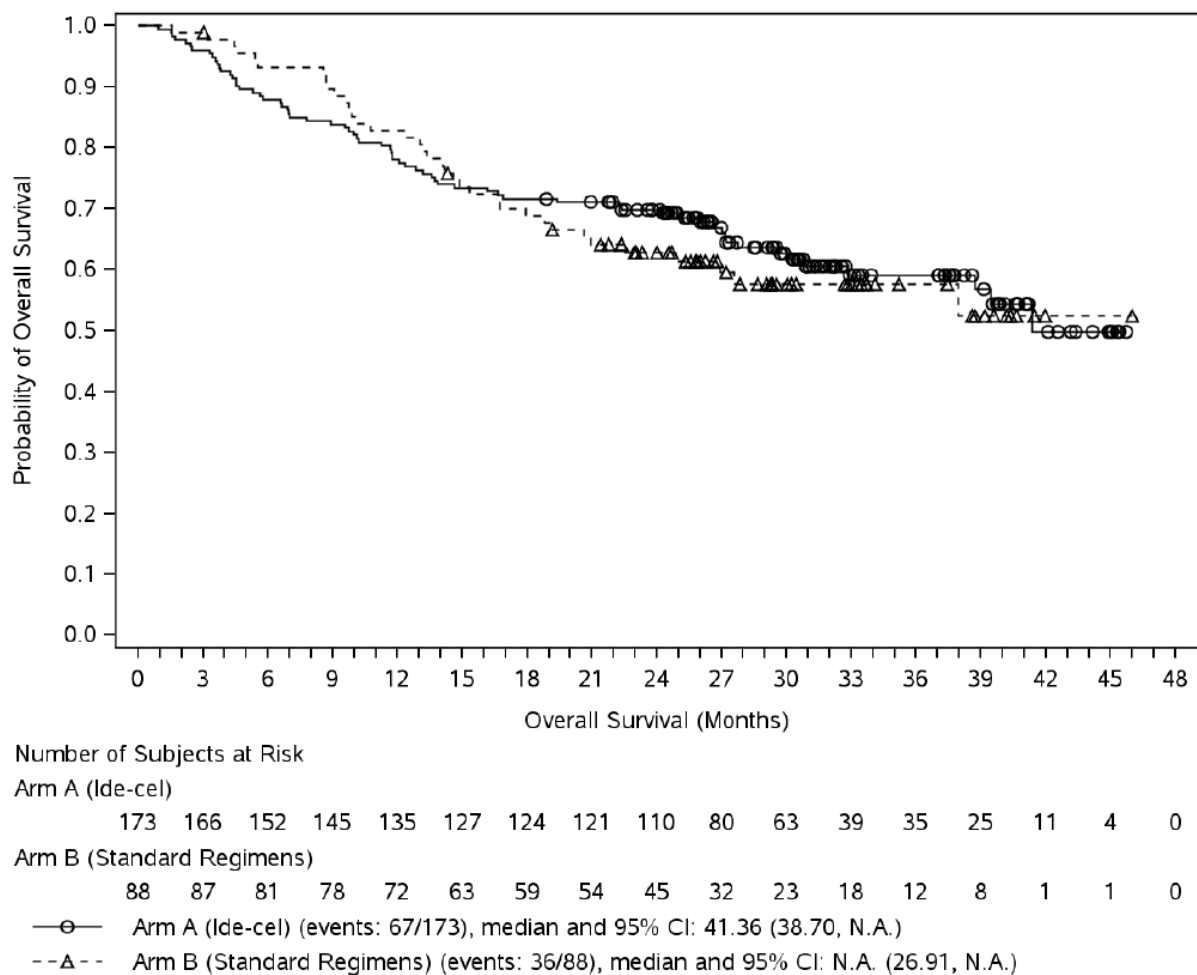


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Studie KarMMa-3, Datenschnitt: 28.04.2023, Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit 2 bis 3 Vorthherapien)

A.1.2 Nebenwirkungen

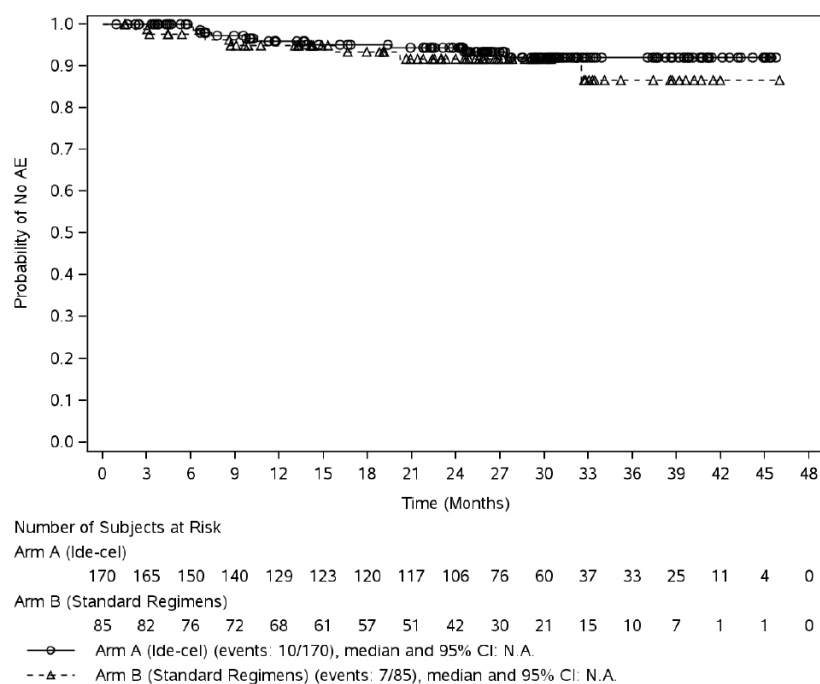


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt sekundäre Malignome, Studie KarMMa-3, Datenschnitt: 28.04 2023, Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit 2 bis 3 Vorthérapien)

A.2 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Vortherapien

A.2.1 Mortalität

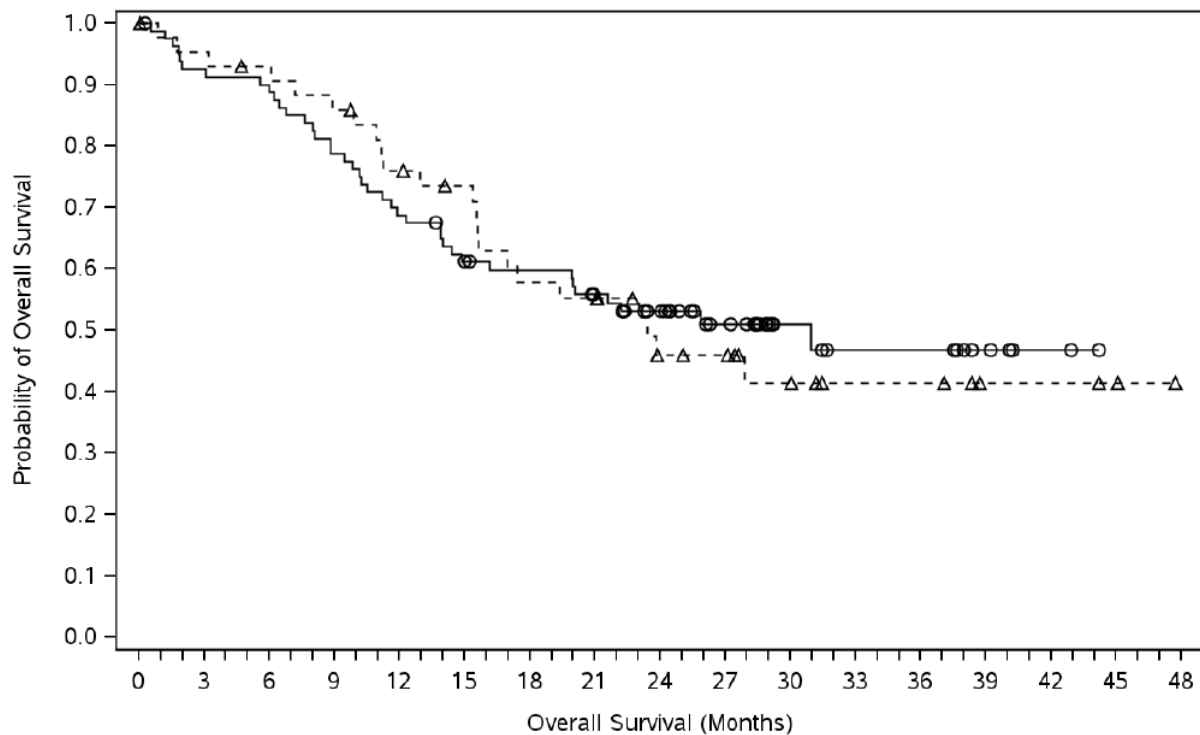


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Studie KarMMa-3, Datenschnitt: 28.04.2023, Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien)

A.2.2 Nebenwirkungen

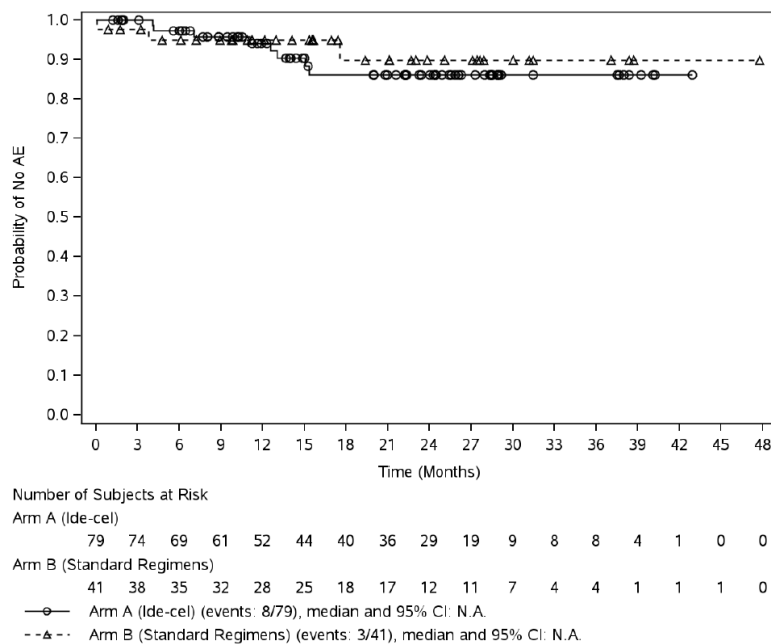


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt sekundäre Malignome, Studie KarMMa-3, Datenschnitt: 28.04 2023, Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien)

Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (SOC / PTs) liegen keine Angaben für die jeweiligen Teilpopulationen der Fragestellung 1 und der Fragestellung 2 vor.

B.1 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2 bis 3 Vortherapien

Tabelle 22: Häufige UEs^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2–3 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Idecabtagen vicleucel N ^d = 170	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N ^d = 85
KarMMa-3		
Gesamtrate UEs	170 (100,0)	85 (100,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	154 (90,6)	73 (85,9)
Neutropenie	139 (81,8)	65 (76,5)
Anämie	111 (65,3)	51 (60,0)
Thrombozytopenie	101 (59,4)	49 (57,6)
Leukopenie	51 (30,0)	27 (31,8)
Lymphopenie	51 (30,0)	25 (29,4)
Febrile Neutropenie	15 (8,8)	7 (8,2)
Erkrankungen des Immunsystems	134 (78,8)	46 (54,1)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	132 (77,6)	46 (54,1)
Hypogammaglobulinämie	12 (7,1)	6 (7,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	131 (77,1)	66 (77,6)
Übelkeit	74 (43,5)	46 (54,1)
Diarrhö	61 (35,9)	39 (45,9)
Obstipation	44 (25,9)	17 (20,0)
Erbrechen	31 (18,2)	19 (22,4)
Abdominalschmerz	10 (5,9)	11 (12,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	116 (68,2)	67 (78,8)
Ermüdung	47 (27,6)	36 (42,4)
Fieber	49 (28,8)	28 (32,9)
Ödem peripher	26 (15,3)	19 (22,4)
Asthenie	24 (14,1)	13 (15,3)
Schüttelfrost	14 (8,2)	7 (8,2)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	10 (5,9)	4 (4,7)

Tabelle 22: Häufige UEs^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2–3 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Idecabtagen vicleucel N ^d = 170	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N ^d = 85
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	118 (69,4)	58 (68,2)
Hypokaliämie	50 (29,4)	29 (34,1)
Hypophosphatämie	54 (31,8)	17 (20,0)
Hypomagnesiämie	38 (22,4)	14 (16,5)
Appetit vermindert	37 (21,8)	22 (25,9)
Hypokalzämie	34 (20,0)	16 (18,8)
Hyponatriämie	20 (11,8)	9 (10,6)
Hypertriglyceridämie	17 (10,0)	6 (7,1)
Hyperkalzämie	13 (7,6)	3 (3,5)
Hypalbuminämie	10 (5,9)	2 (2,4)
Skelettmuskulatur-; Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	107 (62,9)	56 (65,9)
Arthralgie	36 (21,2)	22 (25,9)
Rückenschmerzen	31 (18,2)	20 (23,5)
Schmerz in einer Extremität	22 (12,9)	19 (22,4)
Knochenschmerzen	17 (10,0)	8 (9,4)
Muskuläre Schwäche	10 (5,9)	10 (11,8)
Muskelspasmen	10 (5,9)	12 (14,1)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	10 (5,9)	4 (4,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	102 (60,0)	59 (69,4)
Infektion der oberen Atemwege	26 (15,3)	9 (10,6)
Pneumonie	21 (12,4)	9 (10,6)
COVID-19	11 (6,5)	12 (14,1)
Erkrankungen des Nervensystems	97 (57,1)	52 (61,2)
Kopfschmerzen	44 (25,9)	25 (29,4)
Neurotoxizität	19 (11,2)	12 (14,1)
Schwindelgefühl	22 (12,9)	11 (12,9)
Periphere sensorische Neuropathie	7 (4,1)	14 (16,5)

Tabelle 22: Häufige UEs^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2–3 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Idecabtagen vicleucel N ^d = 170	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N ^d = 85
Erkrankungen der Atemwege; des Brustraums und Mediastinums	87 (51,2)	55 (64,7)
Dyspnoe	31 (18,2)	28 (32,9)
Husten	28 (16,5)	18 (21,2)
Nasenverstopfung	15 (8,8)	6 (7,1)
Schmerzen im Oropharynx	10 (5,9)	4 (4,7)
Hypoxie	10 (5,9)	3 (3,5)
Epistaxis	10 (5,9)	6 (7,1)
Pleuraerguss	10 (5,9)	6 (7,1)
Rhinorrhö	10 (5,9)	3 (3,5)
Untersuchungen	67 (39,4)	38 (44,7)
Alaninaminotransferase erhöht	17 (10,0)	8 (9,4)
Aspartataminotransferase erhöht	18 (10,6)	9 (10,6)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	16 (9,4)	5 (5,9)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	12 (7,1)	5 (5,9)
C-reaktives Protein erhöht	12 (7,1)	3 (3,5)
Kreatinin im Blut erhöht	13 (7,6)	7 (8,2)
Gewicht erniedrigt	10 (5,9)	7 (8,2)
Gefäßerkrankungen	63 (37,1)	27 (31,8)
Hypertonie	28 (16,5)	18 (21,2)
Hypotonie	23 (13,5)	9 (10,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	52 (30,6)	34 (40,0)
Ausschlag	12 (7,1)	7 (8,2)
Pruritus	12 (7,1)	10 (11,8)
Ausschlag makulo-papulös	4 (2,4)	9 (10,6)
Herzerkrankungen	44 (25,9)	24 (28,2)
Tachykardie	17 (10,0)	8 (9,4)
Sinustachykardie	10 (5,9)	5 (5,9)
Psychiatrische Erkrankungen	42 (24,7)	30 (35,3)
Schlaflosigkeit	28 (16,5)	15 (17,6)
Angst	12 (7,1)	7 (8,2)

Tabelle 22: Häufige UEs^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2–3 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Idecabtagen vicleucel N ^d = 170	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N ^d = 85
Verletzung; Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	38 (22,4)	28 (32,9)
Sturz	12 (7,1)	6 (7,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	39 (22,9)	19 (22,4)
Akute Nierenschädigung	12 (7,1)	6 (7,1)
Augenerkrankungen	21 (12,4)	15 (17,6)
Gutartige; bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	12 (7,1)	7 (8,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	11 (6,5)	6 (7,1)
a. Ereignisse, die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten oder im Kontrollarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. basierend auf Auswertungen von jeglichen aufgetretenen Ereignissen innerhalb der ersten 6 Monate nach der Infusion von Idecabtagen vicleucel bzw. der 1. Dosis im Kontrollarm sowie der im Zeitraum von Monat 7 bis 28 Tage nach Progress aufgetretenen schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs und UEs von besonderem Interesse. Darüber hinaus gingen schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs und UEs von besonderem Interesse, die während der Nachbeobachtung auftraten und durch den Prüfarzt oder die Prüfarztin auf die Studienmedikation zurückgeführt wurden, sowie jegliche UEs, die im Kontrollarm innerhalb von 3 Monaten nach Therapiewechsel auftraten, in den Auswertungen ein c. Angaben ohne Anpassung aus den Stellungnahmen des pU übernommen. d. behandelte Patientinnen und Patienten; im Vergleichsarm wurden die Patientinnen und Patienten auch nach einem Behandlungswechsel gemäß ihrer Randomisierung weiter im Vergleichsarm ausgewertet. COVID-19: Coronavirus-Erkrankung 2019; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; DVd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; EPd: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; IRd: Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; Kd: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 23: Häufige SUEs^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2–3 Vortherapien)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Idecabtagen vicleucel N ^d = 170	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N ^d = 85
KarMMa-3		
Gesamtrate SUEs	91 (53,5)	52 (61,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	40 (23,5)	22 (25,9)
Pneumonie	11 (6,5)	7 (8,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	22 (12,9)	9 (10,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	15 (8,8)	9 (10,6)
Gutartige; bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	10 (5,9)	5 (5,9)
Erkrankungen des Nervensystems	14 (8,2)	7 (8,2)
Skelettmuskulatur-; Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	11 (6,5)	12 (14,1)
Erkrankungen der Atemwege; des Brustraums und Mediastinums	10 (5,9)	12 (14,1)
Erkrankungen des Immunsystems	11 (6,5)	0 (0)
a. Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. basierend auf Auswertungen von jeglichen aufgetretenen Ereignissen innerhalb der ersten 6 Monate nach der Infusion von Idecabtagen vicleucel bzw. der 1. Dosis im Kontrollarm sowie der im Zeitraum von Monat 7 bis 28 Tage nach Progress aufgetretenen schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs und UEs von besonderem Interesse. Darüber hinaus gingen schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs und UEs von besonderem Interesse, die während der Nachbeobachtung auftraten und durch den Prüfarzt oder die Prüfarztin auf die Studienmedikation zurückgeführt wurden, sowie jegliche UEs, die im Kontrollarm innerhalb von 3 Monaten nach Therapiewechsel auftraten, in den Auswertungen ein. c. Angaben ohne Anpassung aus den Stellungnahmen des pU übernommen. d. behandelte Patientinnen und Patienten; Im Vergleichsarm wurden die Patientinnen und Patienten auch nach einem Behandlungswechsel gemäß ihrer Randomisierung weiter im Vergleichsarm ausgewertet. DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; DVd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; EPd: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; IRd: Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; Kd: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2–3 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Idecabtagen vicleucel N ^d = 170	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N ^d = 85
KarMMa-3		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	161 (94,7)	80 (94,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	150 (88,2)	72 (84,7)
Neutropenie	136 (80,0)	65 (76,5)
Anämie	83 (48,8)	41 (48,2)
Thrombozytopenie	81 (47,6)	37 (43,5)
Leukopenie	50 (29,4)	27 (31,8)
Lymphopenie	48 (28,2)	24 (28,2)
Febrile Neutropenie	15 (8,8)	6 (7,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	59 (34,7)	20 (23,5)
Hypophosphatämie	34 (20,0)	6 (7,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	39 (22,9)	22 (25,9)
Pneumonie	12 (7,1)	7 (8,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	20 (11,8)	14 (16,5)
Untersuchungen	18 (10,6)	12 (14,1)
Gefäßerkrankungen	19 (11,2)	13 (15,3)
Hypertonie	17 (10,0)	12 (14,1)
Erkrankungen der Atemwege; des Brustraums und Mediastinums	16 (9,4)	10 (11,8)
Erkrankungen des Nervensystems	16 (9,4)	9 (10,6)
Skelettmuskulatur-; Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	13 (7,6)	16 (18,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	11 (6,5)	6 (7,1)
Erkrankungen des Immunsystems	13 (7,6)	1 (1,2)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	10 (5,9)	0 (0)
Herzerkrankungen	9 (5,3)	10 (11,8)

Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2–3 Vortherapien) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Idecabtagen vicleucel N ^d = 170	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N ^d = 85
a. Ereignisse, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. basierend auf Auswertungen von jeglichen aufgetretenen Ereignissen innerhalb der ersten 6 Monate nach der Infusion von Idecabtagen vicleucel bzw. der 1. Dosis im Kontrollarm sowie der im Zeitraum von Monat 7 bis 28 Tage nach Progress aufgetretenen schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs und UEs von besonderem Interesse. Darüber hinaus gingen schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs und UEs von besonderem Interesse, die während der Nachbeobachtung auftraten und durch den Prüfarzt oder die Prüfarztin auf die Studienmedikation zurückgeführt wurden, sowie jegliche UEs, die im Kontrollarm innerhalb von 3 Monaten nach Therapiewechsel auftraten, in den Auswertungen ein. c. Angaben ohne Anpassung aus den Stellungnahmen des pU übernommen. d. behandelte Patientinnen und Patienten; im Vergleichsarm wurden die Patientinnen und Patienten auch nach einem Behandlungswechsel gemäß ihrer Randomisierung weiter im Vergleichsarm ausgewertet. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; DVd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; EPd: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; IRd: Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; Kd: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

B.2 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Vortherapien

Tabelle 25: Häufige UEs^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit 4 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Idecabtagen vicleucel N ^d = 79	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N ^d = 41
KarMMa-3		
Gesamtrate UEs	78 (98,7)	41 (100,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	71 (89,9)	38 (92,7)
Neutropenie	57 (72,2)	26 (63,4)
Anämie	54 (68,4)	24 (58,5)
Thrombozytopenie	37 (46,8)	19 (46,3)
Leukopenie	23 (29,1)	11 (26,8)
Lymphopenie	23 (29,1)	12 (29,3)
Erkrankungen des Immunsystems	68 (86,1)	21 (51,2)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	65 (82,3)	19 (46,3)
Hypogammaglobulinämie	10 (12,7)	5 (12,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	53 (67,1)	28 (68,3)
Übelkeit	39 (49,4)	20 (48,8)
Diarrhö	25 (31,6)	12 (29,3)
Obstipation	24 (30,4)	7 (17,1)
Erbrechen	19 (24,1)	7 (17,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verbreichungsort	53 (67,1)	32 (78,0)
Ermüdung	23 (29,1)	18 (43,9)
Fieber	19 (24,1)	11 (26,8)
Ödem peripher	12 (15,2)	9 (22,0)
Schüttelfrost	9 (11,4)	2 (4,9)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	9 (11,4)	2 (4,9)

Tabelle 25: Häufige UEs^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit 4 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Idecabtagen vicleucel N ^d = 79	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N ^d = 41
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	51 (64,6)	29 (70,7)
Hypokaliämie	30 (38,0)	10 (24,4)
Hypophosphatämie	25 (31,6)	11 (26,8)
Hypomagnesiämie	14 (17,7)	9 (22,0)
Appetit vermindert	13 (16,5)	9 (22,0)
Hypokalzämie	12 (15,2)	6 (14,6)
Hypertriglyceridämie	6 (7,6)	6 (14,6)
Hyperkalzämie	8 (10,1)	5 (12,2)
Hypoalbuminämie	2 (2,5)	5 (12,2)
Skelettmuskulatur-; Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	50 (63,3)	25 (61,0)
Arthralgie	15 (19,0)	10 (24,4)
Rückenschmerzen	17 (21,5)	6 (14,6)
Schmerz in einer Extremität	11 (13,9)	7 (17,1)
Myalgie	9 (11,4)	2 (4,9)
Muskuläre Schwäche	7 (8,9)	5 (12,2)
Muskelspasmen	2 (2,5)	6 (14,6)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	2 (2,5)	6 (14,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	49 (62,0)	29 (70,7)
COVID-19	5 (6,3)	5 (12,2)
Erkrankungen des Nervensystems	46 (58,2)	27 (65,9)
Kopfschmerzen	15 (19,0)	14 (34,1)
Neurotoxizität	15 (19,0)	3 (7,3)
Schwindelgefühl	6 (7,6)	6 (14,6)
Periphere sensorische Neuropathie	6 (7,6)	7 (17,1)
Erkrankungen der Atemwege; des Brustraums und Mediastinums	34 (43,0)	22 (53,7)
Dyspnoe	13 (16,5)	8 (19,5)
Husten	11 (13,9)	8 (19,5)
Untersuchungen	35 (44,3)	23 (56,1)
Aspartataminotransferase erhöht	4 (5,1)	6 (14,6)
Gewicht erniedrigt	9 (11,4)	5 (12,2)
Kreatinin im Blut erhöht	2 (2,5)	5 (12,2)

Tabelle 25: Häufige UEs^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit 4 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Idecabtagen vicleucel N ^d = 79	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N ^d = 41
Gefäßerkrankungen	28 (35,4)	16 (39,0)
Hypertonie	13 (16,5)	10 (24,4)
Hypotonie	14 (17,7)	7 (17,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	22 (27,8)	12 (29,3)
Herzerkrankungen	22 (27,8)	10 (24,4)
Tachykardie	8 (10,1)	1 (2,4)
Psychiatrische Erkrankungen	19 (24,1)	17 (41,5)
Schlaflosigkeit	12 (15,2)	13 (31,7)
Verletzung; Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	17 (21,5)	13 (31,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	15 (19,0)	5 (12,2)
Augenerkrankungen	9 (11,4)	10 (24,4)
Sehen verschwommen	2 (2,5)	5 (12,2)
Gutartige; bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	9 (11,4)	3 (7,3)
a. Ereignisse, die bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. basierend auf Auswertungen von jeglichen aufgetretenen Ereignissen innerhalb der ersten 6 Monate nach der Infusion von Idecabtagen vicleucel bzw. der 1. Dosis im Kontrollarm sowie der im Zeitraum von Monat 7 bis 28 Tage nach Progress aufgetretenen schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs und UEs von besonderem Interesse. Darüber hinaus gingen schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs und UEs von besonderem Interesse, die während der Nachbeobachtung auftraten und durch den Prüfarzt oder die Prüfarztin auf die Studienmedikation zurückgeführt wurden, sowie jegliche UEs, die im Kontrollarm innerhalb von 3 Monaten nach Therapiewechsel auftraten, in den Auswertungen ein. c. Angaben ohne Anpassung aus den Stellungnahmen des pU übernommen. d. behandelte Patientinnen und Patienten; im Vergleichsarm wurden die Patientinnen und Patienten auch nach einem Behandlungswechsel gemäß ihrer Randomisierung weiter im Vergleichsarm ausgewertet. COVID-19: Coronavirus-Erkrankung 2019; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; DVd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; EPd: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; IRd: Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; Kd: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 26: Häufige SUEs^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit 4 Vortherapien)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Idecabtagen vicleucel N ^d = 79	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N ^d = 41
KarMMa-3		
Gesamtrate SUEs	48 (60,8)	26 (63,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	27 (34,2)	14 (34,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (15,2)	6 (14,6)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	9 (11,4)	2 (4,9)
Gutartige; bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	9 (11,4)	3 (7,3)
a. Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. basierend auf Auswertungen von jeglichen aufgetretenen Ereignissen innerhalb der ersten 6 Monate nach der Infusion von Idecabtagen vicleucel bzw. der 1. Dosis im Kontrollarm sowie der im Zeitraum von Monat 7 bis 28 Tage nach Progress aufgetretenen schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs und UEs von besonderem Interesse. Darüber hinaus gingen schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs und UEs von besonderem Interesse, die während der Nachbeobachtung auftraten und durch den Prüfarzt oder die Prüfarztin auf die Studienmedikation zurückgeführt wurden, sowie jegliche UEs, die im Kontrollarm innerhalb von 3 Monaten nach Therapiewechsel auftraten, in den Auswertungen ein. c. Angaben ohne Anpassung aus den Stellungnahmen des pU übernommen. d. behandelte Patientinnen und Patienten; im Vergleichsarm wurden die Patientinnen und Patienten auch nach einem Behandlungswechsel gemäß ihrer Randomisierung weiter im Vergleichsarm ausgewertet. DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; DVd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; EPd: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; IRd: Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; Kd: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 27: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit 4 Vortherapien)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Idecabtagen vicleucel N ^d = 79	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N ^d = 41
KarMMa-3		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	75 (94,9)	40 (97,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	69 (87,3)	37 (90,2)
Neutropenie	54 (68,4)	26 (63,4)
Anämie	44 (55,7)	18 (43,9)
Thrombozytopenie	27 (34,2)	16 (39,0)
Leukopenie	23 (29,1)	9 (22,0)
Lymphopenie	23 (29,1)	12 (29,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	31 (39,2)	15 (36,6)
Hypophosphatämie	16 (20,3)	6 (14,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	27 (34,2)	14 (34,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (16,5)	7 (17,1)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	9 (11,4)	2 (4,9)
Untersuchungen	12 (15,2)	7 (17,1)
Gefäßerkrankungen	10 (12,7)	4 (9,8)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (6,3)	6 (14,6)
a. Ereignisse, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. basierend auf Auswertungen von jeglichen aufgetretenen Ereignissen innerhalb der ersten 6 Monate nach der Infusion von Idecabtagen vicleucel bzw. der 1. Dosis im Kontrollarm sowie der im Zeitraum von Monat 7 bis 28 Tage nach Progress aufgetretenen schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs und UEs von besonderem Interesse. Darüber hinaus gingen schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs und UEs von besonderem Interesse, die während der Nachbeobachtung auftraten und durch den Prüfarzt oder die Prüfarztin auf die Studienmedikation zurückgeführt wurden, sowie jegliche UEs, die im Kontrollarm innerhalb von 3 Monaten nach Therapiewechsel auftraten, in den Auswertungen ein. c. Angaben ohne Anpassung aus den Stellungnahmen des pU übernommen. d. behandelte Patientinnen und Patienten; im Vergleichsarm wurden die Patientinnen und Patienten auch nach einem Behandlungswechsel gemäß ihrer Randomisierung weiter im Vergleichsarm ausgewertet. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; DVd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; EPd: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; IRd: Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; Kd: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang C Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Nebenwirkungen (Zensierung zu 6 Monate oder bei Progress, je nachdem was später eintritt)

C.1 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2 bis 3 Vorthérapien

Tabelle 28: Ergebnisse (Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2–3 Vorthérapien)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Idecabtagen vicleucel		Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd		Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
KarMMa-3					
Nebenwirkungen ^b					
UEs	170	0,4 [0,3; 0,6] 170 (100)	85	0,3 [0,2; 0,3] 85 (100)	–
SUEs	170	9,0 [5,1; 23,4] 91 (54)	85	7,3 [5,4; 9,4] 52 (61)	0,87 [0,62; 1,22]; 0,423
schwere UEs ^c	170	1,4 [1,3; 1,6] 161 (95)	85	1,5 [1,0; 2,4] 80 (94)	1,42 [1,08; 1,87]; 0,013
Abbruch wegen UEs				k. A.	
a. Effekt, KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; beides unstratifiziert b. basierend auf Auswertungen mit Zensierung 6 Monate nach der Randomisierung oder 28 Tage nach einem Progress / Behandlungsende, je nachdem was später eintritt c. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; DVd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; EPd: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; HR: Hazard Ratio; IRd: Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; k. A.: keine Angabe; Kd: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

C.2 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Vorthérapien

Tabelle 29: Ergebnisse (Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vorthérapien)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Idecabtagen vicleucel		Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd		Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
KarMMa-3					
Nebenwirkungen ^b					
UEs	79	0,3 [0,2; 0,4] 78 (99)	41	0,3 [0,2; 0,5] 41 (100)	–
SUEs	79	7,8 [6,3; 13,4] 47 (60)	41	8,5 [5,1; 12,9] 26 (63)	0,96 [0,59; 1,55]; 0,856
schwere UEs ^c	79	1,6 [1,4; 1,8] 74 [94]	41	1,4 [1,0; 2,6] 40 (98)	1,36 [0,90; 2,04]; 0,154
Abbruch wegen UEs				k. A.	
a. Effekt, KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; beides unstratifiziert					
b. basierend auf Auswertungen mit Zensierung 6 Monate nach der Randomisierung oder 28 Tage nach einem Progress / Behandlungsende, je nachdem was später eintritt					
c. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; DVd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; EPd: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; HR: Hazard Ratio; IRd: Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; k. A.: keine Angabe; Kd: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Anhang D Kaplan-Meier-Kurven für die ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Nebenwirkungen (Zensierung zu 6 Monate oder bei Progress, je nachdem was später eintritt)

D.1 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 2 bis 3 Vorthapien

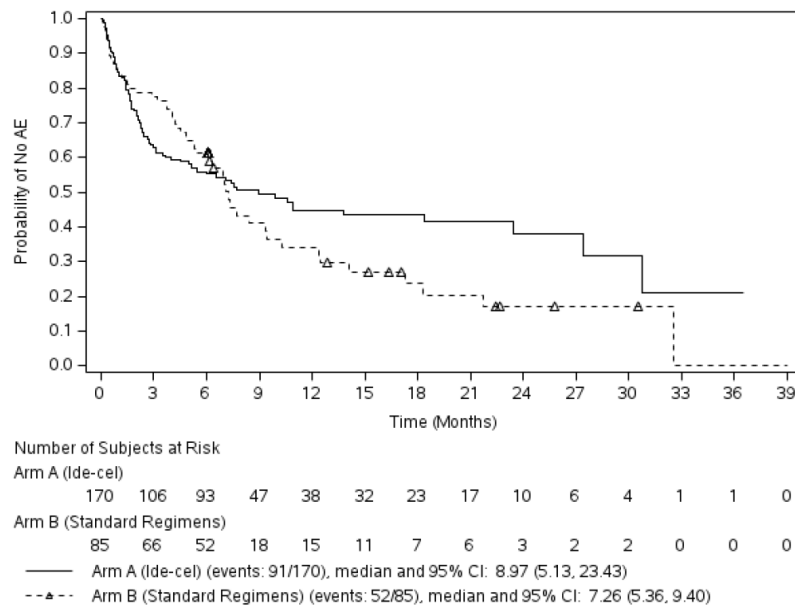


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs, Studie KarMMa-3, Datenschnitt: 28.04 2023, Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit 2 bis 3 Vorthapien)

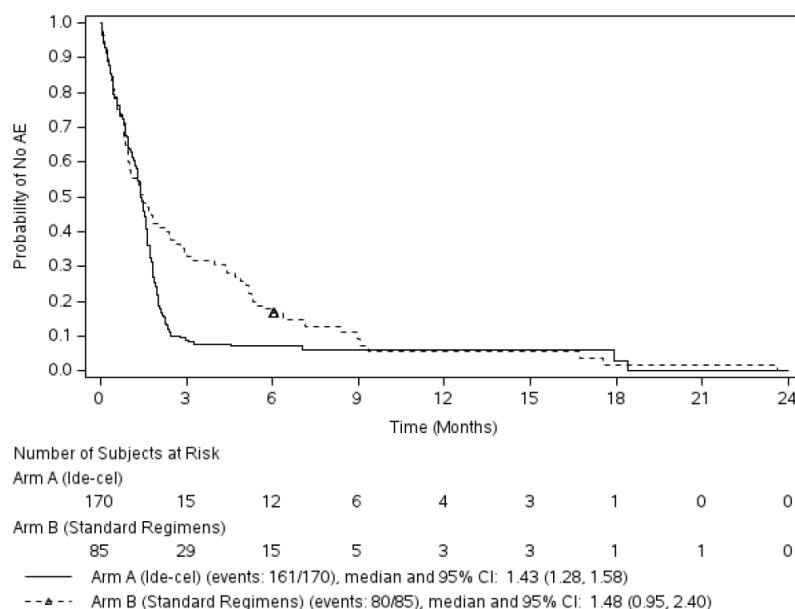


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Studie KarMMa-3, Datenschnitt: 28.04 2023, Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit 2 bis 3 Vorthapien)

D.2 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Vortherapien

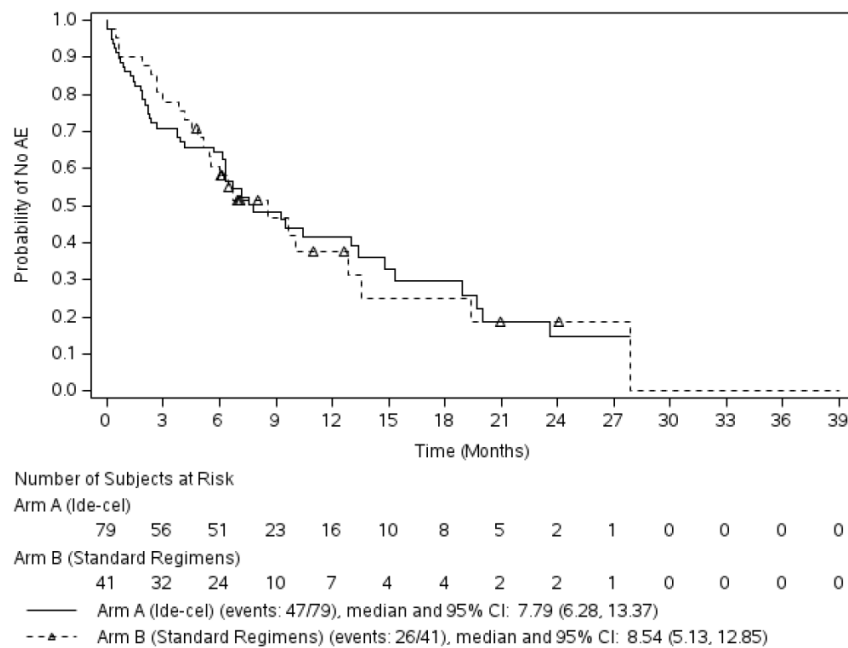


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs, Studie KarMMa-3, Datenschnitt: 28.04 2023, Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien)

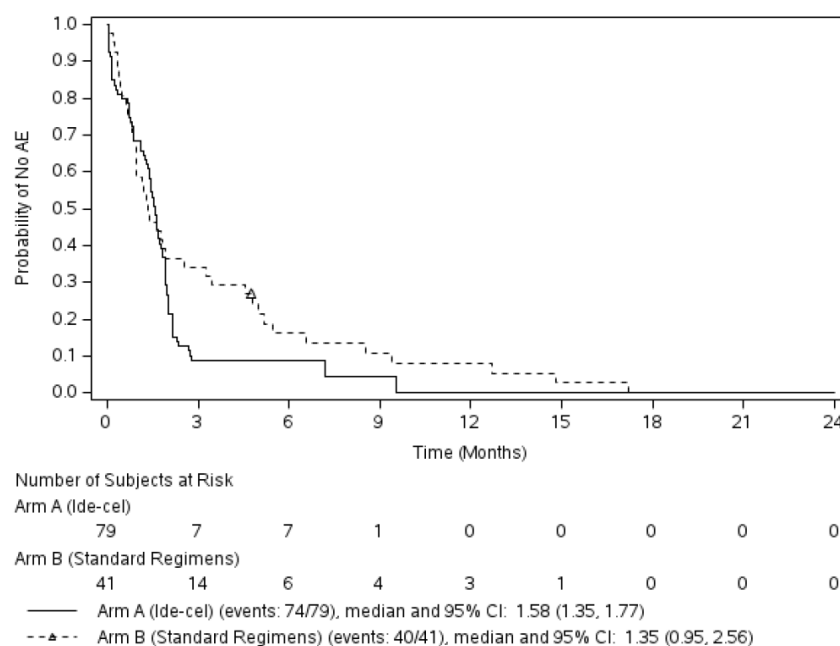


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Studie KarMMa-3, Datenschnitt: 28.04 2023, Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien)

Anhang E Ergänzende Darstellung der Patientencharakteristika und Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie KarMMa-3

E.1 Studiencharakteristika

Eine ausführliche Beschreibung der Studie KarMMa-3 findet sich in der Dossierbewertung A24-35 [1]. In den folgenden Tabellen werden lediglich die Patientencharakteristika, Folgetherapien und Angaben zum Studienverlauf für die Gesamtpopulation der Studie KarMMa-3 dargestellt.

Patientencharakteristika

Tabelle 30 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der Studie KarMMa-3.

Tabelle 30: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Gesamtpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Idecabtagen vicleucel N ^a = 254	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N ^a = 132
KarMMa-3		
Alter [Jahre]		
MW (SD)	62 (9)	61 (9)
Altersgruppe, n (%)		
< 65 Jahre	150 (59)	78 (59)
≥ 65 Jahre	104 (41)	54 (41)
Geschlecht [w / m], %	39 / 61	40 / 60
Abstammung, n (%)		
indigene Einwohner Amerikas oder Alaskas	1 (< 1)	0 (0)
asiatisch	7 (3)	5 (4)
schwarz oder afroamerikanisch	18 (7)	18 (14)
weiß	172 (68)	78 (59)
nicht berichtet	54 (21)	27 (21)
andere	2 (< 1)	3 (2)
ECOG PS, n (%)		
0	120 (47)	66 (50)
1	133 (52)	62 (47)
≥ 2	1 (< 1)	4 (3) ^b
Zeit seit Erstdiagnose [Jahre]		
MW (SD)	4,7 (2,9)	5,1 (3,1)
Median (Q1; Q3)	4,1 (2,8; 5,8)	4,0 (3,0; 6,9)

Tabelle 30: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Gesamtpopulation) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Idecabtagen vicleucel N ^a = 254	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N ^a = 132
revidiertes ISS-Stadium, n (%)		
Stadium I	50 (20)	26 (20)
Stadium II	150 (59)	82 (62)
Stadium III	31 (12)	14 (11)
unbekannt oder nicht berichtet	23 (9)	10 (8)
zytogenetische Risikogruppe, n (%)		
hohes Risiko	107 (42)	61 (46)
del(17p)	66 (26)	42 (32)
t(4;14)	43 (17)	18 (14)
t(14;16)	8 (3)	4 (3)
kein hohes Risiko	114 (45)	55 (42)
unbekannt oder nicht berichtet	33 (13)	16 (12)
vorausgegangene Radiotherapie für multiples Myelom, n (%)	90 (35)	46 (35)
vorausgegangene Chirurgie für Multiples Myelom, n (%)	19 (8)	10 (8)
vorausgegangene autologe Stammzellentransplantation, n (%)	214 (84)	114 (86)
1 Transplantation	167 (66)	87 (66)
> 1 Transplantation	47 (19)	27 (21)
Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien, n (%)		
2	78 (31)	39 (30)
3	95 (37)	49 (37)
4	81 (32)	44 (33)
Refraktäritätsstatus, n (%)		
IMiD	224 (88)	124 (94)
Lenalidomid	186 (73)	104 (79)
Pomalidomid	127 (50)	70 (53)
Thalidomid	10 (4)	2 (2)
Proteasominhibitor	189 (74)	95 (72)
Bortezomib	112 (44)	60 (46)
Carfilzomib	104 (41)	43 (33)
Ixazomib/Ixazomibcitrat	35 (14)	23 (17)
Anti-CD38-Antikörper	242 (95)	124 (94)
Daratumumab	242 (95)	123 (93)
Isatuximab	1 (< 1)	1 (< 1)

Tabelle 30: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Gesamtpopulation) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Idecabtagen vicleucel N ^a = 254	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N ^a = 132
andere	24 (9)	20 (15)
Elotuzumab	18 (7)	16 (12)
Selinexor	3 (1)	3 (2)
Panobinostat	3 (1)	1 (< 1)
Doppel-refraktär (IMiD und PI), n (%)	169 (67)	91 (69)
Dreifach-refraktär (IMiD, PI, Anti-CD38-Antikörper), n (%)	164 (65)	89 (67)
Penta-refraktär, n (%)	15 (6)	5 (4)
Knochenläsionen, n (%)		
ja	194 (76)	104 (79)
nein	59 (23)	28 (21)
unbekannt oder nicht berichtet	1 (< 1)	0 (0)
Myelom-Typ, n (%)		
IgA	50 (20)	22 (17)
IgD	0 (0)	2 (2)
IgG	166 (65)	89 (67)
IgM	1 (< 1)	0 (0)
nicht nachgewiesen	37 (15)	18 (14)
fehlend / unbekannt	0 (0)	1 (< 1)
Leichtketten-Erkrankung, n (%)	34 (13)	16 (12)
Therapieabbruch, n (%)	0 (0) ^c	119 (94,4) ^d
Studienabbruch, n (%) ^e	118 (46,5 ^b)	38 (28,8 ^b)
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b. eigene Berechnung c. 24 Patientinnen und Patienten (9,4 %) haben Leukapherese erhalten, aber Idecabtagen vicleucel nicht erhalten. d. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Kontrollarm waren: Krankheitsprogression (106 Patientinnen und Patienten), Rückzug der Einverständniserklärung (7 Patientinnen und Patienten) e. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Tod (94 Patientinnen und Patienten vs. 25 Patientinnen und Patienten), Rückzug der Einverständniserklärung (23 Patientinnen und Patienten vs. 13 Patientinnen und Patienten)		

Tabelle 30: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Gesamtpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Idecabtagen vicleucel N ^a = 254	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N ^a = 132
CD: Cluster of Differentiation; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; DVd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performances Status; EPd: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; IgA: Immunglobulin A; IgD: Immunglobulin D; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; IMiD: immunmodulierende Wirkstoffe; IRd: Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; ISS: International Staging System; Kd: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PI: Proteasom-Inhibitor; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 31 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte bzw. Endpunktkategorien.

Tabelle 31: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Gesamtpopulation)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	Idecabtagen vicleucel N ^a = 254	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N ^a = 132
KarMMa-3		
Behandlungsdauer [Monate] (Datenschnitt 18.04.2022)		
Median [Q1; Q3]	k. A.	DPd: 5,8 [2,7; 15,0] ^b DVd: 2,8 [0,5; 5,6] ^b IRd: 3,9 [2,0; 5,5] ^b Kd: 5,8 [1,9; 12,0] ^b EPd: 3,9 [1,6; 6,4] ^b
Mittelwert (SD)	k. A.	DPd: 10,2 (9,4) ^b DVd: 3,0 (2,5) ^b IRd: 5,0 (4,7) ^b Kd: 7,6 (5,8) ^b EPd: 4,6 (3,6) ^b
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, EQ-5D VAS	keine geeigneten Daten ^c	
Nebenwirkungen ^d	k. A.	k. A.
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten b. eigene Berechnung c zur Erklärung siehe unter Abschnitt 2.1.2 d. Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs werden die vom pU nachgereichten Auswertungen zu Ereignissen bis 6 Monate nach Randomisierung für die Nutzenbewertung betrachtet. Für die spezifischen UEs werden die nachgereichten Auswertungen nach Modul 4 B betrachtet (siehe dazu auch Abschnitt 2.1.3). DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; DVd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EPd: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; IRd: Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; k. A.: keine Angabe; Kd: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason; Max.: Maximum; Min.: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung ; VAS: visuelle Analogskala		

Folgetherapien

Tabelle 32 zeigt für die Gesamtpopulation, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 32: Angaben zu gegen das multiple Myelom gerichtete Folgetherapien (≥ 2 Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Gesamtpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Idecabtagen vicleucel N = 254	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N = 132
KarMMa-3 (Datenschnitt 28.04.2023)		
Gesamt	146 (57,5)	104 (78,8)
antineoplastische und immunmodulierende Wirkstoffe	146 (100,0 ^a)	103 (99,0 ^a)
Cyclophosphamid	57 (39,0 ^a)	60 (57,7 ^a)
Carfilzomib	60 (41,1 ^a)	53 (51,0 ^a)
Pomalidomid	58 (39,7 ^a)	23 (22,1 ^a)
Idecabtagen vicleucel	0 (0 ^a)	70 (67,3 ^a)
Bortezomib	33 (22,6 ^a)	23 (22,1 ^a)
Etoposid	22 (15,1 ^a)	24 (23,1 ^a)
Daratumumab	26 (17,8 ^a)	17 (16,3 ^a)
Belantamab-Mafodotin	25 (17,1 ^a)	14 (13,5 ^a)
Cisplatin	19 (13,0 ^a)	18 (17,3 ^a)
Selinexor	24 (16,4 ^a)	9 (8,7 ^a)
Doxorubicin	14 (9,6 ^a)	18 (17,3 ^a)
Elotuzumab	17 (11,6 ^a)	6 (5,8 ^a)
antineoplastische Prüfpräparate	17 (11,6 ^a)	2 (1,9 ^a)
Isatuximab	12 (8,2 ^a)	7 (6,7 ^a)
Teclistamab	15 (10,3 ^a)	4 (3,8 ^a)
Elranatamab	13 (8,9 ^a)	5 (4,8 ^a)
Fludarabin	4 (2,7 ^a)	13 (12,5 ^a)
Talquetamab	10 (6,8 ^a)	6 (5,8 ^a)
Lenalidomid	6 (4,1 ^a)	9 (8,7 ^a)
Melphalan	8 (5,5 ^a)	7 (6,7 ^a)
Cevostamab	11 (7,5 ^a)	3 (2,9 ^a)
Bendamustin	3 (2,1 ^a)	7 (6,7 ^a)
Ixazomib	4 (2,7 ^a)	6 (5,8 ^a)
Venetoclax	5 (3,4 ^a)	3 (2,9 ^a)

Tabelle 32: Angaben zu gegen das multiple Myelom gerichtete Folgetherapien (≥ 2 Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Gesamtpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Idecabtagen vicleucel N = 254	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N = 132
Thalidomid	2 (1,4 ^a)	4 (3,8 ^a)
Carmustin	3 (2,1 ^a)	1 (< 1 ^a)
Ciltacabtagen autoleucel	3 (2,1 ^a)	1 (< 1 ^a)
Cytarabin	3 (2,1 ^a)	1 (< 1 ^a)
Daratumumab-Hyaluronidase FIHJ	4 (2,7 ^a)	0 (0 ^a)
Iberdomid	4 (2,7 ^a)	0 (0 ^a)
Melphalanflufenamid	3 (2,1 ^a)	0 (0 ^a)
Pembrolizumab	3 (2,1 ^a)	0 (0 ^a)
systemische Hormonpräparate, ohne Geschlechtshormone und Insulin	114 (78,1 ^a)	92 (88,5 ^a)
Dexamethason	111 (76,0 ^a)	91 (87,5 ^a)
Methylprednisolon	3 (2,1 ^a)	5 (4,8 ^a)
Prednison	5 (3,4 ^a)	2 (1,9 ^a)
weitere Therapien		
Stammzellen, NOS	7 (4,8 ^a)	4 (3,8 ^a)
autologe Stammzellen, NOS	4 (2,7 ^a)	3 (2,9 ^a)
a. eigene Berechnung bezogen auf den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie CAR: chimärer Antigenrezeptor; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; DVd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; EPd: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; IRd: Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; Kd: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NOS: not otherwise specified (nicht näher spezifiziert); RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

E.2 Ergebnisse

Tabelle 33: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Gesamtpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Idecabtagen vicleucel		Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd		Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
KarMMA-3					
Mortalität					
Gesamtüberleben	254	41,4 [31,0; n. b.] 106 (42)	132	38,0 [23,4; n. b.] 74 (56)	1,01 [0,73; 1,40]; 0,529 ^d
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20)			keine geeigneten Daten ^e		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)			keine geeigneten Daten ^e		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20			keine geeigneten Daten ^e		
Nebenwirkungen ^f					
Zytokinfreisetzungs- syndrom			keine geeigneten Daten ^g		
schwere neurologische Toxizität ^h	249	n. e. 19 (8)	126	n. e. 11 (9)	0,89 [0,42; 1,87]; 0,752
infusionsbedingte Reaktionen				k. A.	
schwere Infektionen ⁱ	249	n. e. 67 (27)	126	n. e. 36 (29)	0,97 [0,64; 1,45]; 0,863
sekundäre Malignome ^j	249	n. e. 18 (7)	126	n. e. 10 (8)	0,99 [0,45; 2,16]; 0,972

Tabelle 33: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Gesamtpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Idecabtagen vicleucel		Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd		Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
a. Kaplan-Meier-Schätzung b. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Alter, Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien und zytogenetischen Anomalien mit hohem Risiko c. p-Wert: Log-Rank-Test, stratifiziert nach Alter, Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien und zytogenetischen Anomalien mit hohem Risiko d. p-Wert: einseitiger Log-Rank-Test, stratifiziert nach Alter, Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien und zytogenetischen Anomalien mit hohem Risiko e. zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.2 f. basierend auf Auswertungen von jeglichen aufgetretenen Ereignissen innerhalb der ersten 6 Monate nach der Infusion von Idecabtagen vicleucel bzw. der 1. Dosis im Kontrollarm sowie der im Zeitraum von Monat 7 bis 28 Tage nach Progress aufgetretenen schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs und UEs von besonderem Interesse. Darüber hinaus gingen schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs und UEs von besonderem Interesse, die während der Nachbeobachtung auftraten und durch den Prüfarzt oder die Prüfarztin auf die Studienmedikation zurückgeführt wurden, sowie jegliche UEs, die im Kontrollarm innerhalb von 3 Monaten nach Therapiewechsel auftraten, in den Auswertungen ein. Eine Auswahl von weiteren spezifischen UEs auf Basis der Häufigkeiten ist nicht erfolgt. g. zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.2.1 h. operationalisiert als Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) i. operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) j. operationalisiert als hämatologische maligne Tumoren (Sub-SMQ [narrow]), nichthämatologische maligne Tumoren (Sub-SMQ [narrow]), hämatologische Tumoren nicht spezifizierter Malignität (Sub-SMQ [narrow]), nichthämatologische Tumoren nicht spezifizierter Malignität (Sub-SMQ [narrow]) und myelodysplastisches Syndrom (Ad Hoc PT). Ausgeschlossen waren folgende PTs: Plasmazellleukämie, Plasmazellmyelom in Remission, Plasmazellleukämie in Remission, Plasmazellmyelom, Plasmazellmyelom Rezidiv, Plasmazellmyelom refraktär und Plasmazytom. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; DVd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EPd: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; HR: Hazard Ratio; IRd: Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; k. A.: keine Angabe; Kd: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Tabelle 34: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Gesamtpopulation)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Idecabtagen vicleucel		Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd		Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
KarMMa-3					
Nebenwirkungen ^b					
UEs (ergänzend dargestellt)	249	248 (100)	126	125 (99)	
SUEs	249	104 (42)	126	50 (40)	1,05 [0,81; 1,37]; 0,736
schwere UEs ^c	249	230 (92)	126	105 (83)	1,11 [1,02; 1,21]; 0,007
Abbruch wegen UEs				k. A.	
a. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [13])					
b. basierend auf Auswertungen der aufgetretenen Ereignisse bis 6 Monate nach der Randomisierung					
c. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; DVd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; EPd: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; IRd: Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; k. A.: keine Angabe; Kd: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

E.3 Kaplan-Meier-Kurven

E.3.1 Mortalität

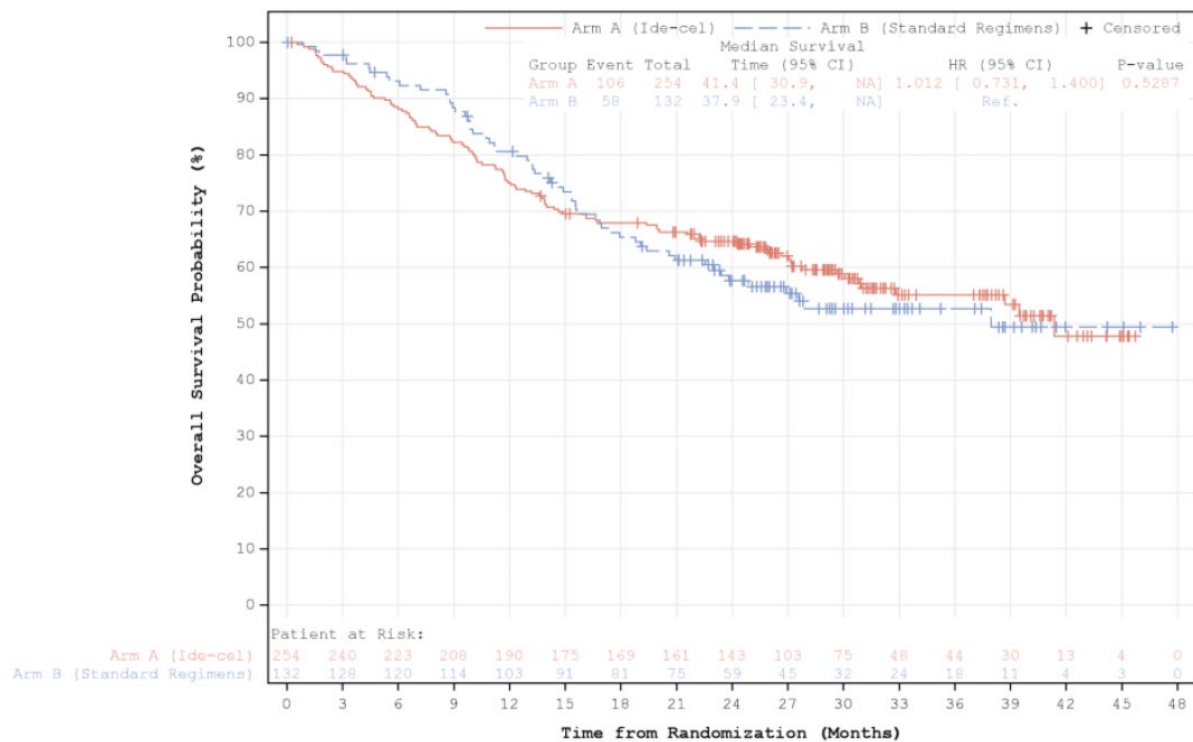


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Studie KarMMa-3, Datenschnitt: 28.04.2023, Gesamtpopulation

E.3.2 Nebenwirkungen

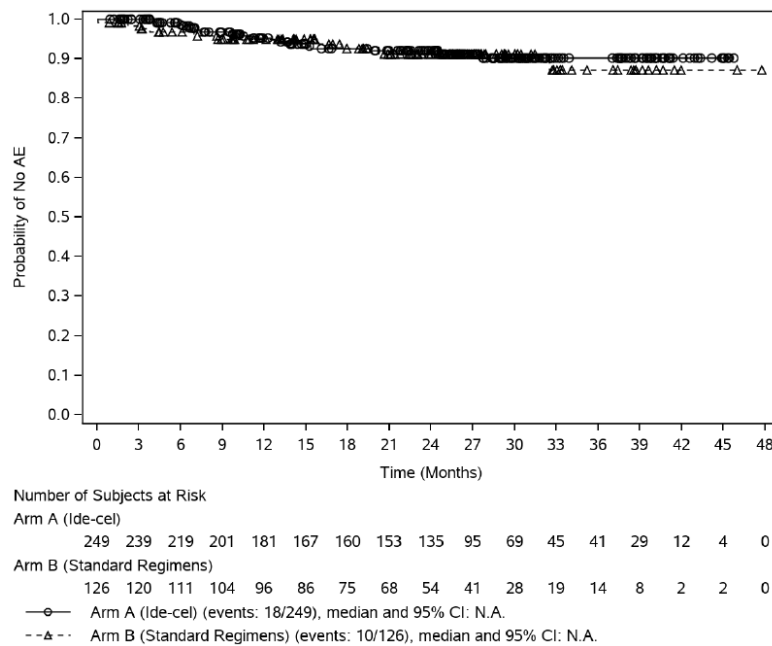


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt sekundäre Malignome, Studie KarMMa-3, Datenschnitt: 28.04 2023, Gesamtpopulation

E.4 Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOC_s und PT_s gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOC_s / PT_s), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 35: Häufige UEs^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Gesamtpopulation) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Idecabtagen vicleucel N ^d = 249	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N ^d = 126
KarMMa-3		
Gesamtrate UEs	248 (99,6)	126 (100,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	225 (90,4)	111 (88,1)
Neutropenie	196 (78,7)	91 (72,2)
Anämie	165 (66,3)	75 (59,5)
Thrombozytopenie	138 (55,4)	68 (54,0)
Leukopenie	74 (29,7)	38 (30,2)
Lymphopenie	74 (29,7)	37 (29,4)
Febrile Neutropenie	21 (8,4)	8 (6,3)
Erkrankungen des Immunsystems	202 (81,1)	67 (53,2)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	197 (79,1)	65 (51,6)
Hypogammaglobulinämie	22 (8,8)	11 (8,7)

Tabelle 35: Häufige UEs^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Gesamtpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Idecabtagen vicleucel N ^d = 249	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N ^d = 126
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	184 (73,9)	94 (74,6)
Übelkeit	113 (45,4)	66 (52,4)
Diarrhö	86 (34,5)	51 (40,5)
Obstipation	68 (27,3)	24 (19,0)
Erbrechen	50 (20,1)	26 (20,6)
Abdominalschmerz	15 (6,0)	12 (9,5)
Gastroösophageale Refluxkrankheit	12 (4,8)	4 (3,2)
Dyspepsie	11 (4,4)	5 (4,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	169 (67,9)	99 (78,6)
Ermüdung	70 (28,1)	54 (42,9)
Fieber	68 (27,3)	39 (31,0)
Ödem peripher	38 (15,3)	28 (22,2)
Asthenie	31 (12,4)	16 (12,7)
Schüttelfrost	23 (9,2)	9 (7,1)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	19 (7,6)	6 (4,8)
Ödem	10 (4,0)	8 (6,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	169 (67,9)	87 (69,0)
Hypokaliämie	80 (32,1)	39 (31,0)
Hypophosphatämie	79 (31,7)	28 (22,2)
Hypomagnesiämie	52 (20,9)	23 (18,3)
Appetit vermindert	50 (20,1)	31 (24,6)
Hypokalzämie	46 (18,5)	22 (17,5)
Hyponatriämie	25 (10,0)	11 (8,7)
Hypertriglyceridämie	23 (9,2)	12 (9,5)
Hyperkalzämie	21 (8,4)	8 (6,3)
Hyperurikämie	13 (5,2)	7 (5,6)
Hypalbuminämie	12 (4,8)	7 (5,6)
Hyperglykämie	11 (4,4)	8 (6,3)
Dehydration	10 (4,0)	6 (4,8)

Tabelle 35: Häufige UEs^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Gesamtpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Idecabtagen vicleucel N ^d = 249	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N ^d = 126
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	157 (63,1)	81 (64,3)
Arthralgie	51 (20,5)	32 (25,4)
Rückenschmerzen	48 (19,3)	26 (20,6)
Schmerz in einer Extremität	33 (13,3)	26 (20,6)
Knochenschmerzen	23 (9,2)	12 (9,5)
Myalgie	18 (7,2)	10 (7,9)
Muskuläre Schwäche	17 (6,8)	15 (11,9)
Muskelspasmen	12 (4,8)	18 (14,3)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	12 (4,8)	10 (7,9)
Nackenschmerzen	12 (4,8)	7 (5,6)
Pathologische Fraktur	11 (4,4)	4 (3,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	151 (60,6)	88 (69,8)
Infektion der oberen Atemwege	32 (12,9)	12 (9,5)
Pneumonie	28 (11,2)	12 (9,5)
COVID-19	16 (6,4)	17 (13,5)
Blasenentzündung	13 (5,2)	11 (8,7)
Bronchitis	12 (4,8)	4 (3,2)
Erkrankungen des Nervensystems	143 (57,4)	79 (62,7)
Kopfschmerzen	59 (23,7)	39 (31,0)
Neurotoxizität	34 (13,7)	15 (11,9)
Schwindelgefühl	28 (11,2)	17 (13,5)
Periphere sensorische Neuropathie	13 (5,2)	21 (16,7)
Tremor	5 (2,0)	10 (7,9)

Tabelle 35: Häufige UEs^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Gesamtpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Idecabtagen vicleucel N ^d = 249	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N ^d = 126
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	121 (48,6)	77 (61,1)
Dyspnoe	44 (17,7)	36 (28,6)
Husten	39 (15,7)	26 (20,6)
Nasenverstopfung	16 (6,4)	9 (7,1)
Schmerzen im Oropharynx	16 (6,4)	6 (4,8)
Hypoxie	13 (5,2)	5 (4,0)
Epistaxis	12 (4,8)	7 (5,6)
Pleuraerguss	12 (4,8)	7 (5,6)
Rhinorrhö	11 (4,4)	6 (4,8)
Produktiver Husten	10 (4,0)	5 (4,0)
Untersuchungen	102 (41,0)	61 (48,4)
Alaninaminotransferase erhöht	22 (8,8)	12 (9,5)
Aspartataminotransferase erhöht	22 (8,8)	15 (11,9)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	22 (8,8)	6 (4,8)
Gewicht erniedrigt	19 (7,6)	12 (9,5)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	17 (6,8)	6 (4,8)
C-reaktives Protein erhöht	16 (6,4)	6 (4,8)
Kreatinin im Blut erhöht	15 (6,0)	12 (9,5)
Gewicht erhöht	13 (5,2)	10 (7,9)
Fibrin D Dimer erhöht	11 (4,4)	3 (2,4)
Gefäßerkrankungen	91 (36,5)	43 (34,1)
Hypertonie	41 (16,5)	28 (22,2)
Hypotonie	37 (14,9)	16 (12,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	74 (29,7)	46 (36,5)
Ausschlag	19 (7,6)	10 (7,9)
Pruritus	14 (5,6)	14 (11,1)
Alopezie	13 (5,2)	6 (4,8)
Herzerkrankungen	66 (26,5)	34 (27,0)
Tachykardie	25 (10,0)	9 (7,1)
Sinustachykardie	14 (5,6)	9 (7,1)
Sinusbradykardie	10 (4,0)	2 (1,6)

Tabelle 35: Häufige UEs^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Gesamtpopulation) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Idecabtagen vicleucel N ^d = 249	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N ^d = 126
Psychiatrische Erkrankungen	61 (24,5)	47 (37,3)
Schlaflosigkeit	40 (16,1)	28 (22,2)
Angst	16 (6,4)	9 (7,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	55 (22,1)	41 (32,5)
Sturz	16 (6,4)	9 (7,1)
Kontusion	10 (4,0)	10 (7,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	54 (21,7)	24 (19,0)
Akute Nierenschädigung	16 (6,4)	8 (6,3)
Nierenversagen	10 (4,0)	5 (4,0)
Augenerkrankungen	30 (12,0)	25 (19,8)
Sehen verschwommen	8 (3,2)	12 (9,5)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	21 (8,4)	10 (7,9)
Leber- und Gallenerkrankungen	18 (7,2)	8 (6,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	13 (5,2)	4 (3,2)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	11 (4,4)	3 (2,4)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. basierend auf Auswertungen von jeglichen aufgetretenen Ereignissen innerhalb der ersten 6 Monate nach der Infusion von Idecabtagen vicleucel bzw. der 1. Dosis im Kontrollarm sowie der im Zeitraum von Monat 7 bis 28 Tage nach Progress aufgetretenen schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs und UEs von besonderem Interesse. Darüber hinaus gingen schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs und UEs von besonderem Interesse, die während der Nachbeobachtung auftraten und durch den Prüfarzt oder die Prüfarztin auf die Studienmedikation zurückgeführt wurden, sowie jegliche UEs, die im Kontrollarm innerhalb von 3 Monaten nach Therapiewechsel auftraten, in den Auswertungen ein. c. MedDRA-Version 24.1 oder höher; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen d. behandelte Patientinnen und Patienten; im Vergleichsarm wurden die Patientinnen und Patienten auch nach einem Behandlungswechsel gemäß ihrer Randomisierung weiter im Vergleichsarm ausgewertet. COVID-19: Coronavirus-Erkrankung 2019; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; DVd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; EPd: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; IRd: Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; Kd: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 36: Häufige SUEs^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Gesamtpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Idecabtagen vicleucel N ^d = 249	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N ^d = 126
KarMMa-3		
Gesamtrate SUEs	139 (55,8)	78 (61,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	67 (26,9)	36 (28,6)
Pneumonie	17 (6,8)	8 (6,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	34 (13,7)	15 (11,9)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	17 (6,8)	6 (4,8)
Fieber	12 (4,8)	2 (1,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	20 (8,0)	11 (8,7)
Febrile Neutropenie	10 (4,0)	5 (4,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	19 (7,6)	8 (6,3)
Erkrankungen des Nervensystems	19 (7,6)	11 (8,7)
Neurotoxizität	10 (4,0)	3 (2,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	17 (6,8)	14 (11,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	13 (5,2)	5 (4,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (5,2)	14 (11,1)
Herzerkrankungen	12 (4,8)	10 (7,9)
Erkrankungen des Immunsystems	12 (4,8)	0 (0)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	10 (4,0)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	11 (4,4)	4 (3,2)
a. Ereignisse, die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten oder im Komparatorarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. basierend auf Auswertungen von jeglichen aufgetretenen Ereignissen innerhalb der ersten 6 Monate nach der Infusion von Idecabtagen vicleucel bzw. der 1. Dosis im Kontrollarm sowie der im Zeitraum von Monat 7 bis 28 Tage nach Progress aufgetretenen schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs und UEs von besonderem Interesse. Darüber hinaus gingen schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs und UEs von besonderem Interesse, die während der Nachbeobachtung auftraten und durch den Prüfarzt oder die Prüfarztin auf die Studienmedikation zurückgeführt wurden, sowie jegliche UEs, die im Kontrollarm innerhalb von 3 Monaten nach Therapiewechsel auftraten, in den Auswertungen ein. c. MedDRA-Version 24.1 oder höher; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen d. behandelte Patientinnen und Patienten; im Vergleichsarm wurden die Patientinnen und Patienten auch nach einem Behandlungswechsel gemäß ihrer Randomisierung weiter im Vergleichsarm ausgewertet.		

Tabelle 36: Häufige SUEs^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Gesamtpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Idecabtagen vicleucel N ^d = 249	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N ^d = 126
SOC ^c PT ^c		
DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; DVd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; EPd: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; IRd: Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; Kd: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellizenzierung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 37: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Gesamtpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Idecabtagen vicleucel N ^d = 249	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N ^d = 126
SOC ^c PT ^c		
KarMMa-3		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	236 (94,8)	120 (95,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	219 (88,0)	109 (86,5)
Neutropenie	190 (76,3)	91 (72,2)
Anämie	127 (51,0)	59 (46,8)
Thrombozytopenie	108 (43,4)	53 (42,1)
Leukopenie	73 (29,3)	36 (28,6)
Lymphopenie	71 (28,5)	36 (28,6)
Febrile Neutropenie	21 (8,4)	7 (5,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	90 (36,1)	35 (27,8)
Hypophosphatämie	50 (20,1)	12 (9,5)
Hypokalzämie	13 (5,2)	4 (3,2)
Hypokaliämie	11 (4,4)	4 (3,2)
Hyponatriämie	11 (4,4)	3 (2,4)
Hyperkalzämie	10 (4,0)	3 (2,4)

Tabelle 37: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Gesamtpopulation) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Idecabtagen vicleucel N ^d = 249	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N ^d = 126
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	66 (26,5)	36 (28,6)
Pneumonie	19 (7,6)	8 (6,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	33 (13,3)	21 (16,7)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	17 (6,8)	6 (4,8)
Untersuchungen	30 (12,0)	19 (15,1)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	11 (4,4)	4 (3,2)
Gefäßerkrankungen	29 (11,6)	17 (13,5)
Hypertonie	23 (9,2)	16 (12,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	23 (9,2)	12 (9,5)
Erkrankungen des Nervensystems	21 (8,4)	15 (11,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	20 (8,0)	20 (15,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	17 (6,8)	8 (6,3)
Erkrankungen des Immunsystems	15 (6,0)	2 (1,6)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	11 (4,4)	0 (0)
Herzerkrankungen	14 (5,6)	12 (9,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (5,2)	6 (4,8)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	10 (4,0)	4 (3,2)
a. Ereignisse, die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten oder im Komparatorarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.		
b. basierend auf Auswertungen von jeglichen aufgetretenen Ereignissen innerhalb der ersten 6 Monate nach der Infusion von Idecabtagen vicleucel bzw. der 1. Dosis im Kontrollarm sowie der im Zeitraum von Monat 7 bis 28 Tage nach Progress aufgetretenen schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs und UEs von besonderem Interesse. Darüber hinaus gingen schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs und UEs von besonderem Interesse, die während der Nachbeobachtung auftraten und durch den Prüfarzt oder die Prüfarztin auf die Studienmedikation zurückgeführt wurden, sowie jegliche UEs, die im Kontrollarm innerhalb von 3 Monaten nach Therapiewechsel auftraten, in den Auswertungen ein.		
c. MedDRA-Version 24.1 oder höher; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
d. behandelte Patientinnen und Patienten; im Vergleichsarm wurden die Patientinnen und Patienten auch nach einem Behandlungswechsel gemäß ihrer Randomisierung weiter im Vergleichsarm ausgewertet.		

Tabelle 37: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Gesamtpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Idecabtagen vicleucel N ^d = 249	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N ^d = 126
SOC ^c PT ^c		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; DVd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; EPd: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; IRd: Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; Kd: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 38: Abbrüche wegen UEs– RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Gesamtpopulation)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Idecabtagen vicleucel N ^b = 249	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd N ^b = 126
KarMMa-3		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	3 (1,2)	8 (6,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,4)	3 (2,4)
Leukopenie	0 (0)	2 (1,6)
Thrombozytopenie	1 (0,4)	1 (0,8)
Neutropenie	0 (0)	1 (0,8)
Herzerkrankungen	0 (0)	1 (0,8)
Stauungsinsuffizienz	0 (0)	1 (0,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	1 (0,8)
Diarrhoe	0 (0)	1 (0,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	1 (0,8)
Schüttelfrost	0 (0)	1 (0,8)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,4)	0 (0)
Hypertransaminasämie	1 (0,4)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (0,4)	0 (0)
Influenza	1 (0,4)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0)	1 (0,8)
Hyperkalzämie	0 (0)	1 (0,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,4)	1 (0,8)
Dyspnoe	1 (0,4)	0 (0)
Lungenembolie	0 (0)	1 (0,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (0,4)	0 (0)
Urtikaria	1 (0,4)	0 (0)
a. MedDRA-Version 24.1 oder höher; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
b. behandelte Patientinnen und Patienten; im Vergleichsarm wurden die Patientinnen und Patienten auch nach einem Behandlungswechsel gemäß ihrer Randomisierung weiter im Vergleichsarm ausgewertet.		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

E.5 Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Zensierung zu 6 Monate oder bei Progress, je nachdem was später eintritt)

Tabelle 39: Ergebnisse (Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd (Gesamtpopulation)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Idecabtagen vicleucel		Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd		Idecabtagen vicleucel vs. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von DPd, DVd, IRd, Kd oder EPd
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
KarMMa-3					
Nebenwirkungen^c					
UEs	249	0,3 [0,3; 0,4] 248 (100)	126	0,3 [0,3; 0,3] 126 (100)	–
SUEs	249	7,8 [6,3; 13,4] 138 (55)	126	7,3 [0,7; 1,3] 78 (62)	0,97 [0,73; 1,28]; 0,797
schwere UEs ^d	249	1,5 [1,3; 1,6] 235 (94)	126	1,4 [1,0; 1,8] 120 (95)	1,47 [1,16; 1,86]; 0,001
Abbruch wegen UEs				k. A.	
a. stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell b. p-Wert: Log-Rank-Test, stratifiziert nach Alter, Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapien und zytogenetischen Anomalien mit hohem Risiko c. basierend auf Auswertungen mit Zensierung 6 Monate nach der Randomisierung oder 28 Tage nach einem Progress / Behandlungsende, je nach dem was später eintritt d. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; DVd: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; EPd: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; HR: Hazard Ratio; IRd: Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; k. A.: keine Angabe; Kd: Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

E.6 Kaplan-Meier-Kurven für die ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Nebenwirkungen (Zensierung zu 6 Monate oder bei Progress, je nachdem was später eintritt)

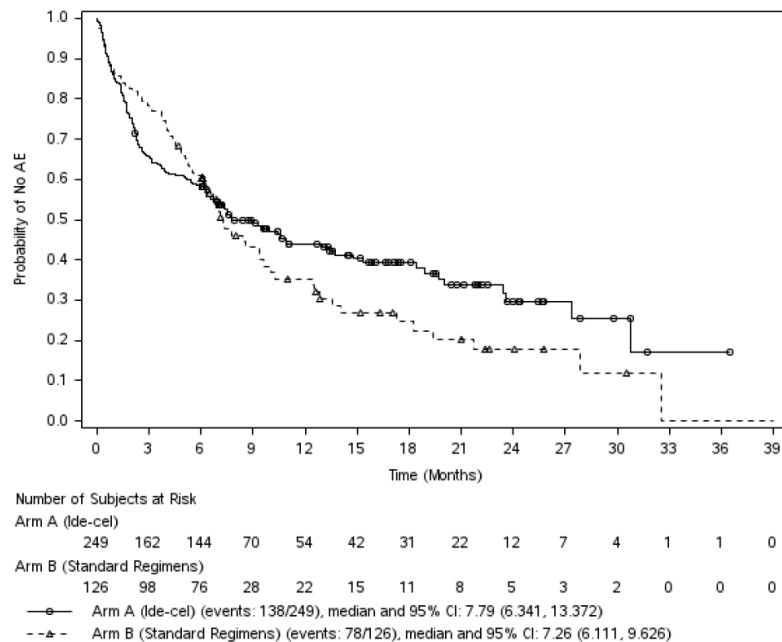


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs, Studie KarMMa-3, Datenschnitt: 28.04 2023, Gesamtpopulation

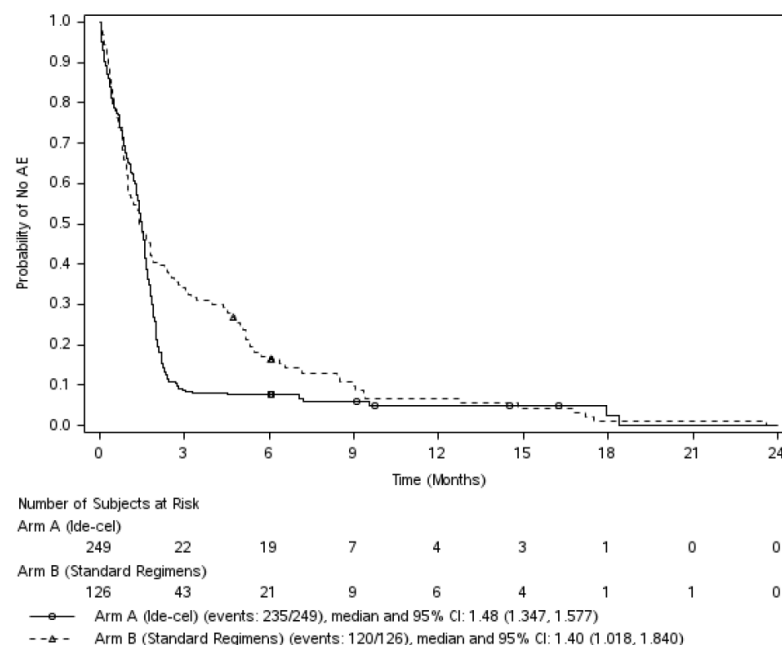


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Studie KarMMa-3, Datenschnitt: 28.04 2023, Gesamtpopulation